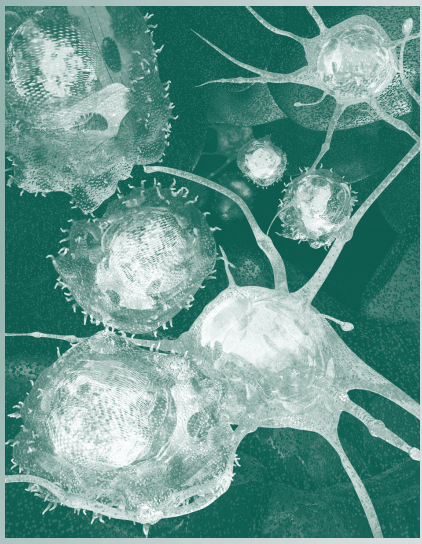
DOULEUR, INFLAMMATION ET INTERACTIONS SYSTÈME NERVEUX/ SYSTÈME IMMUNITAIRE



INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR

Un engagement de Bristol-Myers Squibb

DOULEUR, INFLAMMATION ET INTERACTIONS SYSTÈME NERVEUX/ SYSTÈME IMMUNITAIRE

Édition 2007

DOULEUR,
INFLAMMATION
ET INTERACTIONS
SYSTÈME NERVEUX/
SYSTÈME IMMUNITAIRE

Françoise Béroud
Coordinatrice

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR
3, rue Joseph Monier - BP325
92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél : 01 58 83 89 94
Fax : 01 58 83 89 01
E-mail : institut.upsa@bms.com
Site : www.institut-upsa-douleur.org

Les notions exposées dans ce livre sont destinées à compléter et non à remplacer les connaissances médicales des professionnels formés en la matière. Les auteurs et les coordinateurs déclinent toute responsabilité directe ou indirecte dans l'usage pouvant être fait de cet ouvrage.

ISBN : 2-910844-15-3
Conception : A Éditorial Paris 01 42 40 23 00
Image de couverture : phototake - BSIP
Dépôt légal 3e trimestre 2007

DOULEUR, INFLAMMATION ET INTERACTIONS SYSTÈME NERVEUX/ SYSTÈME IMMUNITAIRE

Coordinateurs Scientifiques
Bernard Calvino
Richard Trèves

LES AUTEURS

Bernard Bannwarth, Professeur de thérapeutique,
Université Victor Segalen Bordeaux 2 et Praticien hospitalier
de rhumatologie, Groupe Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux

Philippe Bertin, Professeur de thérapeutique,
Chef de service de rhumatologie et de la consultation de la douleur
CHU Dupuytren, Limoges

Aymeric Binard, Docteur en médecine,
interne DES de rhumatologie, Service de rhumatologie,
CHU de la Cavale Blanche, Brest

Bernard Calvino, Professeur de neurophysiologie,
E.S.C.P.I, Laboratoire de neurobiologie, UMR CNRS 7637, Paris

Rose-Marie Grilo, Rhumatologue, Dragignan

Alain Saraux, Professeur de rhumatologie, Service de rhumatologie,
CHU de la Cavale Blanche, Brest

Jean Sibilia, Professeur de rhumatologie, Service de rhumatologie,
CHU de Hautepierre, Strasbourg

Richard Trèves, Professeur de rhumatologie,
Chef de service Adjoint de rhumatologie, CHU Dupuytren, Limoges

Pascale Vergne-Salle, Maître de conférence des Universités
et Praticien hospitalier, Service de rhumatologie
et de la consultation multidisciplinaire de la douleur chronique,
CHU Dupuytren, Limoges

SOMMAIRE

- 1. Introduction 9
  Bernard Calvino - Richard Trèves
- 2. Interactions système nerveux / système immunitaire 13
  Bernard Calvino
- 3. Mécanismes physiopathologiques des douleurs inflammatoires aiguës et chroniques 31
  Bernard Bannwarth
- 4. Modèle clinique de la Polyarthrite Rhumatoïde 45
  Rose-Marie Grilo
- 5. Aspects cliniques et étiologiques des douleurs inflammatoires 61
  Aymeric Binard, Alain Saraux
- 6. Biothérapies immunomodulatrices : une révolution thérapeutique dans les maladies autoimmunes, des anti-TNF aux molécules du futur .. 85
  Jean Sibilia
- 7. Traitements médicamenteux de l'inflammation et des douleurs inflammatoires 113
  Philippe Bertin, Pascale Vergne-Salle
- 8. Conclusion 133
  Bernard Calvino - Richard Trèves

1. Introduction

Bernard Calvino, Richard Trèves

La prise en charge de la douleur inflammatoire est au cœur des préoccupations actuelles des rhumatologues. Ainsi, les traitements des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et bien d'autres encore font partie de leur quotidien.

Comment mieux comprendre pourquoi certaines maladies auto-immunes justifient le recours aux biothérapies, anti-TNF (Tumor Necrosis Factor – Facteur Nécrosant de Tumeur) ou autres molécules plus largement appelées bio-médicament ? Quels sont les modes d'actions des bio-médicaments ? Spécialistes de la douleur et de l'inflammation, cliniciens et chercheurs constatent, à travers les pages de cet ouvrage, qu'il existe des intrications entre les circuits de la douleur et ceux de l'inflammation, en particulier, avec le système immunitaire et le système opioïde endogène.

Ce livre a pour vocation, d'une part, de montrer que les mondes de la douleur et de l'inflammation se rejoignent et, d'autre part, d'exposer les progrès thérapeutiques et la prise en charge de la douleur dans le domaine de l'inflammation.

Les anti-TNF qui appartiennent aux biothérapies, ont représenté une révolution dans la prise en charge efficace de certains rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, qui reste vraisemblablement le meilleur modèle clinique d'un rhumatisme inflammatoire chronique avec toutes ses conséquences. Les travaux immunologiques à propos de l'inflammation aiguë et chronique, en

particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, sont très anciens. Peu à peu, nous avons vu comme dans un puzzle s'agencer les pièces nécessaires pour mieux en comprendre les mécanismes.
Les mécanismes inflammatoires et les parades anti-inflammatoires, représentent un système très complexe que les auteurs de cet ouvrage tentent de simplifier. Les facteurs mis en jeu dans les processus inflammatoires sont multiples : stress, génétique, facteurs environnementaux. L'inflammation est responsable de phénomènes douloureux et pendant des années nous avons donc assisté à des travaux compartimentés d'un côté sur le stress, la génétique, les facteurs environnementaux, puis l'immunologie proprement dite, et d'un autre côté sur la douleur.
Actuellement, lorsque des travaux fondamentaux sur l'inflammation sont présentés, la référence aux mécanismes de la douleur ne peut plus être négligée. D'autant plus que les messagers chimiques identifiés à la périphérie dans le foyer inflammatoire (par exemple interleukines et prostaglandines) ont également été identifiés dans les tissus du système nerveux central (SNC), où ils contribuent à l'installation des processus associés à la sensibilisation centrale. Ces processus résultent de la neuroplasticité qui sous-tend l'établissement de la douleur chronique dans les états physiopathologiques chroniques. De manière plus générale, certaines de ces molécules (en particulier l'interleukine 1) contribuent à l'établissement de communications bidirectionnelles entre le SNC, le système immunitaire et le système nerveux végétatif. Ces communications sont mises en jeu dans les réactions de défense de l'organisme lesquelles contribuent à accroître les sensations de douleur. De fait, il est maintenant bien établi que les trois voies de communication de l'organisme (nerveux, endocrine et immunitaire) communiquent entre elles parce que chacune d'entre elles dispose de messagers chimiques et de récepteurs communs à ces trois voies de communication. Enfin, dans le même ordre d'idées, un élément nouveau est en train de prendre une grande importance dans l'étude des interactions entre système nerveux et système immunitaire. Il s'agit du rôle joué par les cellules gliales du système nerveux central qui participent également à la synthèse de ces messagers chimiques. De fait ces cellules non-neuronales deviennent des partenaires à part entière dans les événements associés à l'hyperalgésie consécutive à la sensibilisation centrale décrite dans les états inflammatoires chroniques.

Ainsi, le but de cet ouvrage est de montrer que finalement les mécanismes inflammatoires conduisent à l'expression de phénomènes douloureux. Prenons l'exemple d'une arthrite inflammatoire. À la périphérie, les stimuli nociceptifs sont traduits en message nerveux par des nocicepteurs qui sont constitués par des terminaisons nerveuses libres des fibres sensorielles primaires, disséminées dans les articulations, les muscles, mais aussi dans le système avoisinant, comme la peau, les ligaments et les tendons. Leur activation résulte, soit d'une stimulation directe exercée à leur niveau, soit d'une stimulation indirecte par l'intermédiaire de molécules libérées par l'inflammation au site de lésion. Ainsi, la bradykinine, les prostaglandines, l'histamine, la sérotonine sont quelques-unes de ces molécules. Les messages nerveux codant pour une stimulation nociceptive, sont véhiculés par les fibres afférentes primaires des nerfs sensitifs, fibres de petit diamètre qui peuvent être myélinisées (ce sont les fibres A delta) ou non myélinisées (les fibres C). Ces messages nerveux rejoignent ensuite la moelle épinière par l'intermédiaire des racines postérieures des nerfs rachidiens.

En somme, les mécanismes douloureux et inflammatoires sont intimement liés. Les liens qui existent entre le TNF (Tumor Necrosis Factor) et le NGF (Nerve Growth Factor) sont probables. Le NGF appartient à la famille des neurotrophines. Cette famille est constituée de quatre protéines : le NGF, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), la neurotrophine 3 et la neurotrophine 4-5. Il est connu qu'à la périphérie, donc dans les articulations, au cours du développement d'une inflammation (en particulier au cours d'un rhumatisme inflammatoire connu comme la polyarthrite rhumatoïde), le NGF est synthétisé et sécrété en grande quantité dans le foyer inflammatoire par les fibroblastes et les kératinocytes, après stimulation par l'interleukine 1 sécrétée par les cellules immunitaires activées. Le NGF exerce une action directe de sensibilisation périphérique des fibres nociceptives en se fixant sur un récepteur spécifique TrkA.
Ainsi, on comprend mieux les mécanismes particulièrement intriqués et la nécessité de procéder à des recherches communes entre inflammation et douleurs, tant les mécanismes de l'inflammation entraînent une réactivité douloureuse avec transmission des messages nociceptifs jusque dans le système nerveux central.

Cet ouvrage qui rappelle que les voies de la douleur sont complexes et qui montre des pistes de plus en plus affinées des mécanismes de mise en jeu de l'inflammation, démontre que ces deux chemins difficiles ne divergent plus mais convergent.

2. Interactions système nerveux / système immunitaire dans la douleur

Bernard Calvino

La douleur peut être considérée comme participant à une fonction protectrice, un signal d'alarme, à la suite d'une lésion ou d'un traumatisme d'un tissu périphérique de l'organisme engendrant une réaction de défense inflammatoire aiguë. Cette inflammation peut se prolonger dans le temps et engendrer des douleurs inflammatoires chroniques, mais peut aussi concerner un tissu nerveux engendrant une lésion neuropathique, et donc des douleurs neuropathiques chroniques : la douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour devenir une maladie en soi, un véritable syndrome. « *La douleur ne protège pas l'homme, elle le diminue* » disait René Leriche [(1)].

Par ailleurs, la douleur peut aussi intervenir comme signal d'alarme dans le contexte plus global d'une maladie systémique au cours de laquelle les réactions de défense de l'organisme sont mises en jeu par l'intermédiaire du milieu intérieur (système endocrine), du système nerveux végétatif et du système immunitaire. Il est maintenant bien établi que les trois voies de communication de l'organisme (nerveux, endocrine et immunitaire) communiquent entre elles parce que chacune d'entre elles dispose de messagers chimiques et de récepteurs communs à ces trois voies. Le système nerveux central (SNC) participe à ces communications et coordonne les réponses de l'organisme tant végétatives que comportementales pour mettre en jeu les systèmes de protection indispensables pour rétablir l'homéostasie physiologique nécessaire à la survie de l'organisme.

Dans ce chapitre, les communications bidirectionnelles entre le SNC, le système immunitaire et le système végétatif vont être présentées, communications qui sont mises en jeu dans les réactions de défense de l'organisme lesquelles contribuent à accroître la sensation de douleur. Le SNC reçoit en permanence des informations sur l'état des

tissus périphériques et en retour envoie des informations aux tissus périphériques et régule l'activité du système immunitaire par l'intermédiaire des voies de communication hormonale et du système nerveux végétatif. Cette intégration « centrale » intervient également au cours des réactions de défense de l'organisme lors d'une agression « systémique » issue de l'environnement, comme c'est le cas par exemple au cours d'une infection bactérienne ou virale. Cet ensemble de réactions a été décrit sous le terme de « comportement maladie »[2], mettant en jeu des modifications comportementales (augmentation du sommeil, réduction de l'activité motrice, anorexie, adypsie, inhibition du comportement social par désintérêt pour les congénères et état de malaise) et des modifications physiologiques (principalement la fièvre). Pour l'essentiel, il a été montré que les cytokines pro-inflammatoires (principalement l'Interleukine1-β, IL1-β) participent au transfert d'information vers le SNC dans le déclenchement de ces modifications comportementales et physiologiques [3]. Le rôle des cellules gliales du SNC est de plus en plus souligné dans les travaux récents dans lesquels ces cellules non-neuronales apparaissent comme des partenaires à part entière dans les événements qui contribuent au développement de l'hyperalgésie consécutive à la sensibilisation centrale. Enfin, la question posée d'un hypothétique transfert de l'information inflammatoire générée à la périphérie vers le système nerveux central par un agent humoral sera également abordée.

COMMUNICATIONS BIDIRECTIONNELLES ENTRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LE SYSTÈME NERVEUX

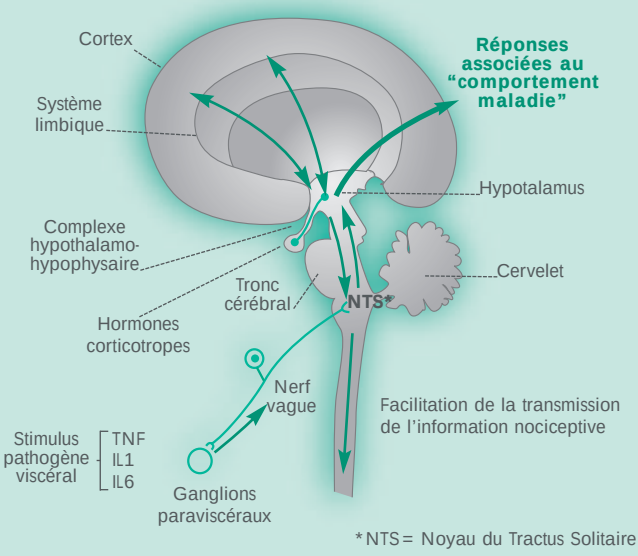
Les signaux mis en jeu au cours du développement des réactions de défense de l'organisme (inflammation, comportement maladie) trouvent leur origine dans l'activation du système immunitaire : ils informent le SNC et le système nerveux périphérique par l'intermédiaire de messagers chimiques. Ces messagers chimiques sont principalement les trois cytokines inflammatoires (IL1, IL6 et TNFα) et les prostaglandines, particulièrement la PGE2. Elles interviennent dans de multiples fonctions dont le dénominateur commun est la détection des lésions tissulaires et donc des situations de menaces pour l'organisme.
La synthèse et la libération des cytokines dans l'environnement extracellulaire en réponse à des stimuli pathogènes sont des événements

rapides qui interviennent dans une constante de temps de l'ordre de la minute, leur temps de demi-vie dans le plasma étant de l'ordre de quelques minutes. De plus, à l'inverse des hormones, ces messagers chimiques ne sont pas constitutivement exprimés et ne sont pas mis en jeu dans les régulations homéostasiques classiques : ce sont essentiellement des messagers chimiques inductibles de type paracrine. Ces molécules vont transmettre leur information au SNC par l'intermédiaire d'une voie de transmission spécifique, au niveau d'une interface constituée par les organes circum-ventriculaires qui permettent d'envisager le transfert d'une information humorale vers le SNC du fait que la barrière hémato-encéphalique y est perméable : l'organe vasculaire de la lame terminale dans l'hypothalamus et l'area postrema dans le tronc cérébral [4].

L'équipe de Watkins et Maier a montré qu'une injection intra-péritonéale chez le rat d'une endotoxine de parois bactériennes, le lipopoly-saccharide (LPS), était à l'origine d'une hyperalgésie [5]. Cet effet de l'endotoxine est la résultante de la mise en jeu du foie qui dépiste en permanence les toxines circulantes, les agents pathogènes de la lymphe et du plasma. Ces auteurs ont suggéré que lorsque les macrophages hépatiques (les cellules de Kupffer) détectent le LPS, celui-ci les active et déclenche la synthèse et la libération d'IL1β et de TNFα. L' IL1β se lie spécifiquement aux cellules glomérulaires dans les ganglions paraviscéraux abdominaux associés à la branche hépatique du nerf vague. Les cellules de ces ganglions paraviscéraux forment des synapses avec les terminaisons des afférences vagales, lesquelles, ainsi activées, vont transmettre l'information au SNC, à l'origine de l'hyperalgésie et des autres réponses associées au « comportement maladie ». Ces effets de l'injection de LPS peuvent être reproduits également avec des injections systémiques d'IL1 et de TNFα ; ils peuvent être abolis par une vagotomie ou par l'injection de deux molécules concernant la voie de communication médiée par l'IL1 : l'une définie comme un antagoniste spécifique endogène du récepteur de l'IL1 (IL1ra) et l'autre comme la forme soluble du récepteur de l'IL1 qui « piège » les molécules d' IL1, qui ont été clonées et séquencées (voir dans les références de l'article référencé en 5). Avec le même mode de raisonnement, il apparaît donc que l'antagonisme des effets du TNFα revêt également un intérêt tout particulier dans ces maladies systémiques, en particulier par les anti-corps anti-TNFα, compte tenu de l'importance du synergisme entre le TNFα et l'IL1.

L'activation des afférences vagales par les cytokines pro-inflammatoires met en jeu des structures supraspinales du tronc cérébral (noyaux du tractus solitaire et parabrachial) et de l'hypothalamus (noyaux supra-optique et paraventriculaire) et déclenche les réponses comportementales développées au cours du « comportement maladie » parmi lesquelles la douleur et l'hyperalgésie [6].

FIGURE 1 : COMMUNICATION ENTRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LE SYSTÈME NERVEUX



Mais le système immunitaire est aussi modulé par le système nerveux. Cette voie efférente repose principalement sur l'hypothalamus, via le système nerveux sympathique, qui assure donc le contrôle des mécanismes protecteurs de l'organisme au niveau cellulaire [7]. Parmi les paramètres du système immunitaire contrôlés par le système nerveux, on a pu mettre en évidence la production des cytokines, la prolifération et la circulation des lymphocytes, l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, l'activité thymique [8]. De nombreuses questions restent posées concernant cette voie efférente, en particulier le fait

de savoir s'il s'agit d'une voie du système nerveux sympathique fonctionnellement distincte des autres voies sympathiques. Des données permettent malgré tout de tracer partiellement cette voie : les tissus lymphoïdes sont innervés par des terminaisons post-ganglionnaires sympathiques noradrénergiques et des varicosités au sein de telles terminaisons ont été décrites en étroite proximité avec les lymphocytes T et les macrophages [9] ; la rate reçoit une abondante innervation sympathique qui pourrait être associée à la régulation des fonctions du système immunitaire dans la mesure où une sympathectomie altère les réponses immunitaires de la rate. Par ailleurs l'activité du nerf splanchnique est modifiée par des manipulations de l'hypothalamus (lésions ou stimulations de différents sites, en particulier le noyau ventromédian), et ces changements d'activité sont corrélés avec des changements des réponses immunitaires de la rate [10].

Certains aspects de la douleur ont été décrits comme dépendant de l'activité du système nerveux sympathique sous la dénomination de « sympathetically maintained pain », que l'on appelle maintenant « syndrome douloureux régional complexe ». Une abondante littérature, essentiellement clinique du fait du faible nombre de modèles animaux considérés comme pertinents dans ce domaine, a décrit ces effets du système sympathique sur la douleur. L'hypothèse concernant cette régulation repose sur le fait que les nocicepteurs périphériques pourraient être excités et éventuellement sensibilisés par la libération de noradrénaline par les fibres noradrénergiques post-ganglionnaires, soit par une action directe sur des récepteurs noradrénergiques exprimés par les nocicepteurs, soit par une action indirecte par la régulation du débit sanguin tissulaire. Une telle activité sympathique exercée sur les afférences primaires nociceptives pourrait être à l'origine d'une sensibilisation centrale ou d'une hyperexcitabilité neuronale à l'origine de douleurs spontanées, processus qui pourrait se développer non seulement dans les tissus cutanés mais aussi dans les tissus somatiques profonds [11].

Enfin, des données expérimentales obtenues chez l'animal ont permis d'illustrer l'hypothèse selon laquelle le système nerveux sympathique pourrait aussi être mis en jeu dans la genèse de la douleur inflammatoire. Elles reposent sur l'interaction entre le système nerveux sympathique et la sensibilisation périphérique des nocicepteurs par deux messagers chimiques de la soupe inflammatoire : la bradykinine et le NGF. L'injection périphérique de l'un comme de l'autre de ces deux

messagers dans une patte postérieure chez le rat est à l'origine d'une inflammation et d'une hyperalgésie mécanique et/ou thermique. La bradykinine est à l'origine de la libération de prostaglandines, probablement PGE2, soit à partir de terminaisons nerveuses sympathiques ou de cellules dont l'activité est sous le contrôle des terminaisons nerveuses sympathiques, puisqu'un inhibiteur de COX-2 bloque les effets de l'injection de bradykinine [12] ; le NGF, en se liant à son récepteur à haute affinité TrkA exprimé par les terminaisons nerveuses sympathiques, est à l'origine de la libération des messagers chimiques pronociceptifs qui vont sensibiliser les nocicepteurs [13]. En effet, une sympathectomie chirurgicale ou pharmacologique va significativement réduire ou même supprimer cette inflammation et cette hyperalgésie provoquées par l'injection de l'une ou l'autre de ces molécules pro-inflammatoires. Ainsi, les mécanismes hypothétiques par l'intermédiaire desquels le système nerveux sympathique pourrait être mis en jeu dans la douleur inflammatoire seraient différents de ceux à l'origine de la douleur décrite après lésion du système nerveux (douleurs neuropathiques).

Le SNC et le système immunitaire constituent donc un réseau de transmission d'information bidirectionnel, réseau qui joue un rôle prépondérant dans les réactions de défense de l'organisme contre une infection ou au cours du développement d'une lésion inflammatoire. Il reçoit l'information de la périphérie l'informant de l'occurrence de l'infection ou de l'inflammation et de la progression des réponses immunitaires intervenant pour contrer l'infection ou l'inflammation et en retour contrôle les processus mis en jeu à la périphérie par l'intermédiaire de voies de communication telles que le système immunitaire et/ou le système sympathique. La régulation de la douleur et de l'hyperalgésie constitue une partie intégrante des réactions de défense de l'organisme, activées par les signaux périphériques issus du système immunitaire (par l'intermédiaire du système vagal afférent ou des organes circumventriculaires). La mise en jeu des cytokines dans la sensibilisation des nocicepteurs au cours de l'inflammation et l'hypothèse selon laquelle la modulation de la sensibilité des nocicepteurs pourrait résulter de l'activité du système sympathique peuvent constituer des composantes essentielles de ces systèmes de défense.

LA SYNAPSE : UN ENSEMBLE FONCTIONNEL NEURO-GLIAL À QUATRE ÉLÉMENTS

La douleur a été classiquement décrite comme résultant de la mise en jeu d'une information exclusivement supportée par la voie de communication nerveuse neuro-neuronale, comme pour toutes les fonctions sensorielles. Depuis quelques années, le rôle des cellules gliales, tant astrocytaires que microgliales, a été mis en avant en particulier par le fait que l'activité de ces cellules amplifie la douleur dans des situations pathologiques de diverses étiologies.

La description classiquement admise des mécanismes à l'origine du développement de la douleur chronique, qu'elle soit de type inflammatoire ou de type neuropathique, repose sur le concept de « sensibilisation centrale », identifié au niveau de la première synapse dans la corne dorsale de la moelle épinière, entre les fibres afférentes primaires nociceptives et les neurones nociceptifs post-synaptiques (NNPS). Les messages douloureux générés au niveau des nocicepteurs périphériques sont transmis par les fibres nociceptives aux NNPS par l'intermédiaire de la libération de substance P et d'un acide aminé excitateur, essentiellement, le glutamate. La substance P en se liant à son récepteur NK1 et le glutamate en se liant à son récepteur AMPA, tous deux exprimés par les NNPS, sont les messagers chimiques de la transmission de cette information. Un deuxième récepteur du glutamate est aussi exprimé par ces NNPS, le récepteur NMDA, récepteur canal pour les cations principalement le calcium Ca++. Mais en situation physiologique basale (lors de la mise en jeu d'une stimulation nociceptive aiguë), ce récepteur est bloqué par des ions Mg++. Cependant, lorsque la stimulation nociceptive se maintient dans le temps et tend à devenir chronique, la libération prolongée de substance P principalement et celle de glutamate secondairement, par l'activation de leurs récepteurs respectifs (NK1 et AMPA), va peu à peu dépolariser la membrane des NNPS, jusqu'à un seuil à partir duquel le blocage exercé par les ions Mg++ va être levé. Dès lors, l'ouverture du récepteur NMDA va permettre une entrée massive de Ca++ dans les NNPS, ce qui va être à l'origine des événements considérés comme le support de la « sensibilisation centrale », en particulier la production d'oxyde nitrique (NO), un gaz qui diffuse à partir des NNPS vers les terminaisons nerveuses pré-synaptiques,

potentialisant la libération de substance P et de glutamate, ce qui amplifie encore plus l'activation des NNPS.
L'irruption des cellules gliales dans les processus mis en jeu dans les douleurs chroniques va modifier cette vision neuronale du problème. Les cellules gliales représentent plus de 70 % du total de la population cellulaire du SNC. Elles expriment les récepteurs pour de nombreux messagers chimiques neuronaux et synthétisent elles-mêmes et libèrent de nombreux neurotransmetteurs. De plus, elles expriment des transporteurs membranaires qui favorisent la capture ou au contraire la libération de ces messagers chimiques à partir ou vers les espaces synaptiques ou extracellulaires [14]. Elles peuvent donc parfaitement intervenir dans cette communication neuronale et de fait la moduler.

Les cellules microgliales : cette population cellulaire dérive des monocytes ; ce sont les macrophages du SNC. La microglie constitue un réseau quiescent de cellules résidentes et sont les premières cellules à intervenir après toute lésion ou toute perturbation du SNC. Une telle stimulation va, selon un processus parfaitement stéréotypé (prolifération, recrutement au site de la lésion, expression et sécrétion de messagers chimiques du système immunitaire parmi lesquelles les médiateurs cytotoxiques et/ou inflammatoires), déclencher une activation des cellules microgliales qui vont finalement se transformer en macrophages phagocytaires. De nombreux signaux chimiques, résultant de l'activation des cellules neuronales, vont déclencher cette activation microgliale, en particulier les échanges ioniques résultant des dépolarisations neuronales, mais aussi l'ATP, le NO, la substance P, le glutamate et les cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNFα) et l'interféron γ (voir dans les références de l'article référencé en 14). Plus récemment, la mise en jeu d'un récepteur des chémokines, un récepteur de type Toll (Toll-Like Receptor 4, TLR4) exprimé par les cellules microgliales, a été impliquée dans l'initiation de l'activation microgliale, à partir des signaux chimiques présents dans le milieu synaptique générés par les stimuli périphériques pathologiques [15].

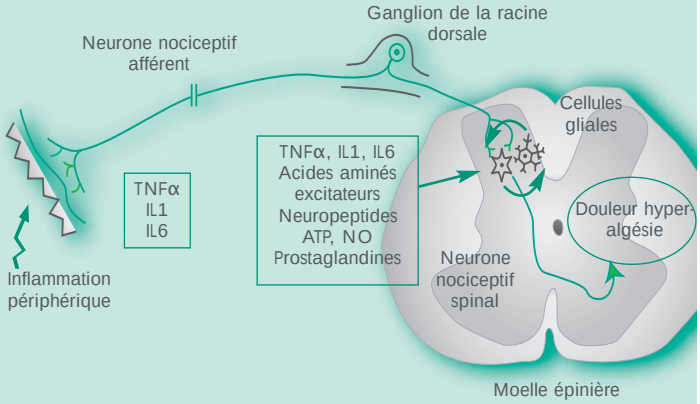
Les astrocytes : cette population cellulaire intervient dans la régulation de la neurotransmission et participe à l'homéostasie de l'environnement neuronal en particulier ionique ; ces cellules expriment des canaux ioniques dont l'activité est dépendante du potentiel membra-

naire, les récepteurs de nombreux neurotransmetteurs ainsi que des cytokines pro-inflammatoires, et secrètent de nombreux messagers chimiques, parmi lesquels des chémokines (principalement la fractalkine). Les astrocytes contribuent également au maintien de la concentration synaptique extracellulaire en glutamate à un niveau faible grâce à leurs transporteurs à haute affinité qui permettent une recapture du neurotransmetteur et par la modulation de leur propre libération de glutamate (voir dans les références de l'article référencé en 14).

Les cellules astrocytaires et microgliales sont de fait activées en réponse à une grande diversité de stimulations à l'origine d'hyperalgésies, en particulier celles qui sont à l'origine de situations inflammatoires (injection sous-cutanée de formol dilué ou de parois cellulaires de levures ; injection intra-péritonéale de parois cellulaires de bactéries ; cancer expérimental de la moelle osseuse - voir référence 16). Cette activation des cellules gliales est caractérisée par une libération de glutamate, une mobilisation du Ca++ intracellulaire, une activation des seconds messagers intracellulaires et une surexpression des marqueurs d'activation gliaux. Par ailleurs, il a aussi été mis en évidence que ces cellules gliales peuvent aussi être activées par la substance P, le glutamate et l'ATP, messagers chimiques libérés dans l'espace extra-cellulaire de la corne dorsale par les terminaisons centrales des fibres nociceptives activées, mais aussi par des messagers chimiques libérés par les NNPS tels que la fractalkine, les prostaglandines et le NO. Cette activation des cellules gliales est à l'origine d'une synthèse et d'une libération dans l'espace extra-cellulaire de la corne dorsale de messagers chimiques tels que le glutamate et l'ATP, mais aussi les trois cytokines de l'inflammation (IL1, IL6 et TNFα), le NO, les prostaglandines et des radicaux libres et enfin de facteurs de croissance [17]. Ces messagers chimiques gliaux, par leur action autocrine et paracrine, vont contribuer à potentialiser la libération des neurotransmetteurs et des peptides neuromodulateurs libérés par les terminaisons nerveuses centrales des fibres nociceptives dans la corne dorsale, l'ensemble de ces événements constituant des boucles rétroactives positives auto-entretenues entre cellules gliales et cellules nerveuses, à l'origine du renforcement de l'activité des NNPS. Ces deux populations gliales sont ainsi considérées comme un seul ensemble cellulaire dont la mise en jeu contribue à l'entretien de l'hyperalgésie. L'inhibition expérimentale de l'activité des cellules gliales

diminue cette hyperalgésie, alors que cette inhibition est sans effet sur l'activation des NNPS par une stimulation nociceptive aiguë, ce qui met bien en évidence le fait que ces cellules gliales sont spécifiquement mises en jeu dans les processus douloureux pathologiques chroniques [16].

FIGURE 2 : RÔLE DES CYTOKINES PRO-INFLAMMMATOIRES DANS LA GENÈSE DE LA DOULEUR ET DE L'HYPERALGÉSIE PAR SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE DU NEURONE NOCICEPTIF AFFÉRENT (INFLAMMATION PÉRIPHÉRIQUE)



Les cytokines inflammatoires (TNFα, IL1, IL6) sont libérées à la périphérie par les cellules immunitaires activées et sont à l'origine de la sensibilisation périphérique du neurone nociceptif afférent. Dans la moelle épinière, l'activation de la synapse entre le neurone nociceptif afférent et le neurone nociceptif spinal conduit à l'activation des cellules gliales (microglie et astrocytes) par la libération des acides aminés excitateurs (glutamate) et des neuropeptides (substance P). Les cellules gliales activées synthétisent et libèrent les cytokines inflammatoires, le NO, les prostaglandines, l'ATP… qui augmentent la libération des acides aminés excitateurs et des neuropeptides par les terminaisons des neurones nociceptifs afférents (pré-synaptiques), ce qui contribue à la sensibilisation centrale des neurones nociceptifs spinaux (post-synaptiques).

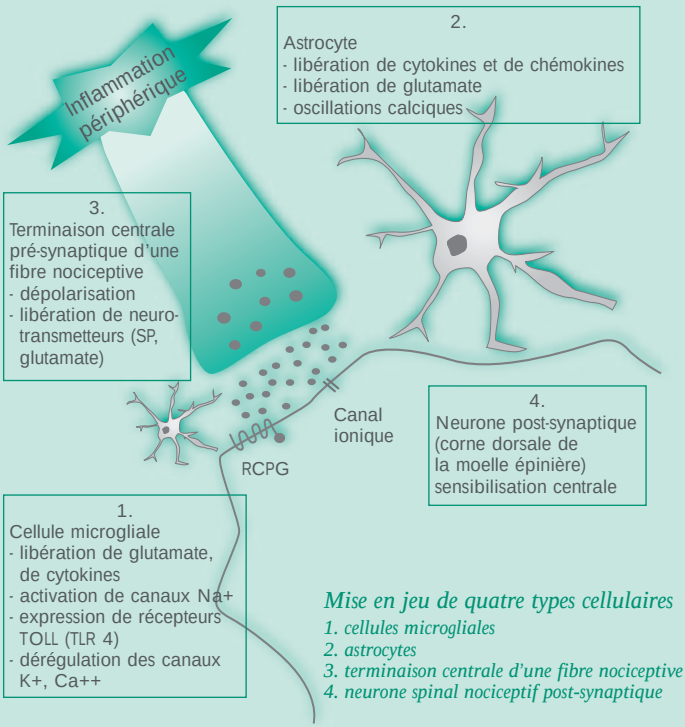
Il est donc particulièrement intéressant de mettre en avant cette intervention des messagers chimiques de l'inflammation dans le système nerveux central, alors qu'aucune inflammation au sens strict du terme n'intervient dans les tissus de la corne dorsale de la moelle

épinière. Les cellules gliales activées, comme les cellules immunitaires, synthétisent et libèrent les trois cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6 et TNFα, alors que les neurones ne les synthétisent pas. Du fait que ces trois cytokines pro-inflammatoires interagissent classiquement entre elles dans un foyer inflammatoire, en stimulant la production de chacune des autres et agissent en synergie, il n'est pas surprenant qu'on les retrouve toutes les trois ensemble mises en jeu dans la corne dorsale de la moelle épinière. De plus, les cellules gliales et les neurones expriment les récepteurs de ces trois cytokines : elles sont donc toutes les trois, du moins en partie, à l'origine de ce processus d'auto-entretien de l'hyperactivité neuronale de la corne dorsale de la moelle épinière [18].

Ainsi l'élément important à souligner vient du fait que les cellules gliales spinales répondent aux stimuli qui viennent de la périphérie et contribuent à l'entretien de l'hyperalgésie dans les processus pathologiques chroniques. Cette remarque a permis à Watkins et Maier [16] de formuler deux hypothèses possibles. D'une part, les messagers chimiques libérés par les cellules gliales spinales activées pourraient être considérés comme étant à l'origine de douleurs paroxystiques dans certaines maladies infectieuses : de nombreux virus et bactéries se développent dans le système nerveux central ; une telle infection du système nerveux central, par exemple virale dans le cas du VIH, serait à l'origine d'une activation gliale et donc d'une libération des trois cytokines pro-inflammatoires, et donc pourrait être à l'origine des états douloureux paroxystiques observés chez ces patients en absence de toute stimulation ou de tout traumatisme périphérique de l'organisme. D'autre part, les cellules gliales pourraient initier un processus à l'origine d'une douleur soutenue à la suite d'une inflammation périphérique, processus prolongé par la suite par l'installation des douleurs chroniques inflammatoires. Cette nouvelle voie de recherche devrait permettre d'identifier des cibles potentielles non neuronales pour la prise en charge et le traitement des douleurs chroniques.

Les cellules gliales ne sont donc plus envisagées seulement comme des cellules du SNC de second ordre, mais bien comme des partenaires à part égale avec les neurones dans l'installation de la douleur chronique, un rôle nouveau caractérisé par la dénomination de synapse « tétrapartite » [14] : les cellules astrocytaires et microgliales associées en un seul ensemble fonctionnel aux éléments nerveux pré- et post-synaptiques.

FIGURE 3 :
DESCRIPTION SCHÉMATIQUE DE LA SYNAPSE « TÉTRA PARTITE »



LA TRANSMISSION DE L'INFORMATION INFLAMMATOIRE PÉRIPHÉRIQUE VERS LE SNC

Une inflammation périphérique est à l'origine de deux réactions du système nerveux ; d'une part, à la périphérie, la sensibilisation des terminaisons nerveuses sensorielles par les messagers chimiques de la soupe inflammatoire à l'origine d'une hypersensibilité douloureuse locale ; d'autre part, dans le système nerveux central, la sensibilisation centrale, en particulier au niveau de la première synapse dans la corne

dorsale de la moelle épinière, à l'origine d'une hypersensibilité douloureuse dans les tissus avoisinants non lésés (ce que l'on a appelé l'hyperalgésie secondaire). On rencontre également, associé à ces deux symptômes, un syndrome mettant en jeu des douleurs musculaires et articulaires diffuses, de la fièvre, une léthargie et de l'anorexie (« comportement maladie », cf. ci-dessus). Dans ces deux mécanismes, une enzyme, la cyclooxygénase-2, joue un rôle clé en catalysant la synthèse des prostaglandines. Lorsqu'une lésion de l'organisme a généré un foyer inflammatoire périphérique, la synthèse aussi bien des ARNm que des protéines de COX-2 est induite non seulement dans le foyer inflammatoire, mais aussi dans le SNC. Ce résultat met en évidence le fait que la synthèse des prostaglandines, dans le foyer inflammatoire mais aussi dans le SNC, sous-tend la réponse hyperalgésique mise en jeu au cours de toute stimulation de l'organisme. La principale voie thérapeutique utilisée pour le soulagement de la douleur inflammatoire est l'administration de molécules anti-inflammatoires non-stéroïdiennes (AINS), qui en inhibant l'activité COX bloque la synthèse des prostaglandines. On connaît bien maintenant le fait que cette activité COX repose sur l'activité de deux isoenzymes, la COX-1 exprimée constitutivement dans de nombreux types cellulaires, et la COX-2 dont l'expression est induite au niveau du foyer inflammatoire, mais également de manière constitutive dans le SNC (rendant ainsi possible une participation centrale à l'action hyperalgésique des prostaglandines synthétisées dans le SNC). Ainsi, les AINS exercent leur action anti-inflammatoire aussi bien à la périphérie que dans le SNC, pour peu qu'ils passent la barrière hémato-encéphalique.

La voie de transmission précise de l'information inflammatoire de la périphérie vers le SNC intervenant pour la régulation de la synthèse de la COX-2 dans le SNC est encore discutée, et deux ensembles de travaux ont permis de proposer l'hypothèse de la mise en jeu d'un facteur humoral.

Le premier ensemble de travaux a été réalisé par l'équipe de Clifford Woolf [19] et a permis de formuler l'hypothèse de la mise en jeu d'un signal humoral. Cette équipe a montré que le déclenchement d'une inflammation unilatérale par injection unilatérale d'adjuvant de Freund dans une patte postérieure chez le rat était à l'origine d'une large induction de l'expression de la COX-2 à la périphérie dans les tissus cutanés, mais aussi de manière plus surprenante dans les

neurones de la moelle épinière lombaire et dans d'autres régions du SNC (tronc cérébral, hypothalamus, thalamus). Il en résulte une augmentation de la concentration en prostaglandine E2 (PGE2) dans le liquide cérébro-rachidien (LCR). Le principal inducteur de la surexpression de la COX-2 dans le SNC est l'IL1-β synthétisée et sécrétée dans le SNC. Dans la mesure où l'activité basale de la phospholipase A2 (PLA2, l'enzyme qui catalyse la synthèse du précurseur des prostaglandines, l'acide arachidonique) ne change pas dans le SNC au cours du développement d'une inflammation périphérique, seule l'augmentation de l'activité de la COX-2 dans le SNC est susceptible de réguler l'augmentation de la synthèse de PGE2. D'ailleurs, l'administration intrathécale d'un inhibiteur de l'enzyme de synthèse de l'IL1β ou de la COX-2 diminue l'augmentation de la concentration de PGE2 dans le LCR et l'hyperalgésie mécanique consécutives au développement de l'inflammation. Les auteurs de ce travail ont alors formulé l'hypothèse selon laquelle cette augmentation dans le SNC de la COX-2, via l'activation de la synthèse de l'IL1β, pouvait résulter de l'activation des nerfs sensoriels périphériques par l'inflammation cutanée. Pour vérifier cette hypothèse, après injection d'adjuvant de Freund dans une patte postérieure, ils ont bloqué la conduction nerveuse du nerf sciatique de la patte injectée avec un agent anesthésique local, la bupivacaïne, et ont montré que le blocage total de l'information sensorielle et motrice diminuait partiellement mais n'éliminait pas totalement l'induction de la COX-2 dans la moelle épinière ; de même, les concentrations de PGE2 dans le LCR étaient diminuées de moitié, mais n'étaient pas supprimées. Ils ont donc conclu de ces résultats que le principal inducteur de l'expression de COX-2 dans le SNC après une inflammation périphérique était un facteur non neuronal, sans doute humoral, qui reste à identifier.

Le deuxième ensemble de travaux a été réalisé par l'équipe japonaise de T. Ibuki [20] qui a étudié le rôle de l'IL6 comme messager de l'information inflammatoire de la périphérie vers le SNC. Dans un modèle inflammatoire chez le rat utilisant une injection unilatérale de carragénine dans une patte postérieure, ils ont montré que la concentration plasmatique d'IL6, mais pas celle d'IL1β ni de TNFα, était significativement augmentée trois heures après l'injection. Cette injection est à l'origine d'une hyperalgésie thermique. Ils ont également montré que les cellules endothéliales des vaisseaux de la moelle

épinière, mais pas les neurones, expriment la COX-2 et la Prostaglandine-E-Synthétase microsomale (mPGES), à l'origine d'une production de PGE2 dans les cellules endothéliales. L'injection systémique d'un antiserum contre l'IL6, qui a pour but de neutraliser les effets de l'IL6, bloque ou atténue cette expression de COX-2 dans les cellules endothéliales et leur production de PGE2. À partir de ces résultats, ils formulent l'hypothèse selon laquelle l'IL6 circulante pourrait intervenir comme un messager de l'inflammation périphérique vers le SNC et serait impliquée dans la production de PGE2 par les cellules endothéliales du SNC par l'intermédiaire de l'activation de la voie catalysée par la COX-2, laquelle est mise en jeu dans la sensibilisation centrale et est à l'origine de la réponse hyperalgésique.
Ces voies de recherche sont tout à fait nouvelles et mettent en évidence que dans le SNC, les messagers chimiques de l'inflammation (interleukines, prostaglandines) sont aussi des acteurs importants, d'une part, de la sensibilisation centrale et de l'hyperalgésie qui lui est associée et, d'autre part - bien que la démonstration n'en soit pas encore clairement apportée - peut-être les messagers chimiques qui assurent le transfert de l'information de la périphérie vers le système nerveux central. Cette observation conférerait aux AINS qui passent la barrière hémato-encéphalique un rôle particulièrement important dans le traitement de la douleur inflammatoire, en particulier chronique.

Nous avons décrit dans ce chapitre les interactions entre système nerveux et système immunitaire dans la douleur : le système nerveux est susceptible de moduler l'activité du système immunitaire, mais aussi en retour le système immunitaire peut moduler le fonctionnement du système nerveux, principalement par l'intermédiaire des cytokines aussi bien dans le compartiment périphérique et dans le compartiment du SNC, qu'à l'interface entre les deux. Ces messagers chimiques sont donc susceptibles de considérablement modifier le comportement par exemple en cas d'infection virale ou bactérienne (cf. « comportement maladie »). En extrapolant cette donnée, l'hypothèse selon laquelle ces cytokines pourraient intervenir de manière plus globale dans la régulation psychique des comportements au cours du développement de maladies (par exemple au cours de syndromes douloureux chroniques où, nous l'avons vu, ces cytokines jouent un rôle important), a été formulée par Robert Dantzer : « *Au cours de l'évolution d'une maladie, on peut s'attendre à ce que la*

libération de cytokines soit d'autant plus importante que le système immunitaire est plus atteint. Les symptômes psychiques produits par les cytokines sont donc d'autant plus intenses que la maladie est plus grave. Là aussi, on aura tendance, en toute bonne foi, à voir dans le psychisme un facteur explicatif de l'évolution de la maladie. » Ce qui constitue une erreur d'interprétation du facteur causal, dans la mesure où les symptômes ressentis, par exemple au cours de l'évolution d'un état grippal, peuvent être reproduits par la simple injection d'interféron-α. (p.267 de la référence 2).

Pour élargir son analyse sur le caractère systémique des régulations qui interviennent au cours de situations pathologiques qui mettent en jeu le système nerveux et le système immunitaire, Robert Dantzer fait appel à la notion de « *représentation interne* » pour comprendre comment est organisé le comportement dans de telles situations pathologiques : cette notion prend en compte une perception, une mémoire et un ensemble de conduites motivationnelles, lesquelles vont permettre d'y introduire une dimension cognitive. Il formule alors l'hypothèse selon laquelle la douleur chronique pourrait également relever de ce schéma d'analyse : « *Il suffit au patient douloureux chronique d'éprouver les perceptions associées au comportement de douleur pour ressentir à nouveau ses maux passés, en l'absence de toute stimulation nociceptive* » [21]. Robert Dantzer introduit une dissociation entre nociception et douleur qui va donc faire intervenir non seulement la représentation interne du patient douloureux mais aussi son environnement, la façon dont son entourage contribue à l'entretien du comportement douloureux, le contexte social, sociologique, voire même religieux dans lequel il a été élevé et dans lequel il évolue, ce que François Boureau avait caractérisé sous le terme de « *modèle pluridimensionnel de la douleur* » [22]. Dans cette perspective, on comprend mieux pourquoi l'utilisation d'une pharmacologie antalgique comme seul traitement thérapeutique dans les syndromes douloureux chroniques s'avère parfois inefficace, et en quoi la nécessité de développer des moyens autres pour « *faire acquérir au patient de nouveaux comportements s'opposant à ceux qu'il a développés* » [21] s'avère de plus en plus indispensable. Cette hypothèse permet d'entrevoir comment la prise en compte des interactions entre système nerveux et système immunitaire, et l'on pourrait également y ajouter le système endocrine avec la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope, ouvre la perspective d'une

approche immuno-psycho-endocrinienne de la douleur chronique et de sa prise en charge.

Références bibliographiques

1. Leriche R. Qu'est-ce que la douleur ? In : Alajouanine T. (Ed.) La douleur et les douleurs. Masson. Paris. (1957) pp.1-6.
2. Dantzer R. L'immunologie monte à la tête. In : L'illusion psychosomatique. Editions Odile Jacob (1989) pp. 213-267.
3. Hart B.L. Biological basis of the behavior of sick animals. Neurosci. Biobehav. Rev. (1988) 12: 123-137.
4. Jänig W. and Levine J.D. Autonomic-endocrine-immune interactions in acute and chronic pain. In : McMahon S. and Koltzenburg M. (Eds) Wall and Melzack's textbook of pain – 5th edition. Elsevier Churchill Linvingstone. 2006. pp 205-218.
5. Watkins L.R., Maier S.F. and Goehler L.E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain. (1995) 63: 289-302.

6 Dantzer R., Konsman J.P., Bluthe R.M. and Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent ? Autonomic Neuroscience. (2000) 85: 60-65.

7 Madden K.S. and Felten D.L. Experimental basis for neural-immune interactions. Physiological Reviews (1995) 75: 77-106.

8 Elenkov I., Wilder R.L., Chrousos G.P. and Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Review (2000) 52: 595-638.

9 Madden K.S., Sanders K. and Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic modulation of immuine responsiveness. Annual Review of Pharmacol. and Toxicol. (1995) 35: 417-448

10 Hori T., Katafuchi T., Take S., Shimizu N. and Niijima A. The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immuine system. (1995) Neuroimmunomodulation 2: 203-215.

11 Harden R.N., Baron R. and Jänig W. Eds. Complex regional pain syndrome. Progress in Pain Research and Management, Vol. 22 - IASP Press, Seattle (2001) 1-338.

12 Khasar S.G., Miao F.J.P., Jänig W. and Levine J.D. Modulation of bradykinin-induced mechanical hyperalgesia in the rat by activity in abdominal vagal afferents. Eur. J. Neurosci. (1998) 10: 435-444.

13 Andreev N.Y., Dimitrieva N., Koltzenburg M. and McMahon S.B. Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. Pain. (1995) 63: 109-115.

14 De Leo J.A., Tawfik V.L. and Lacroix-Fralish M.L. The tetrapartite synapse : path to CNS sensitization and chronic pain. Pain (2006) 122: 17-21.

15. Tanga F.Y., Nutile-McMenemy N. and Deleo J.A. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. Proc. Nat. Acad. Sci. USA (2005) 102: 5856-5861.

16. Watkins L.R., Milligan E.D. and Maier S.F. Glial activation: a driving force for pathologic pain. Trends Neurosci. (2001) 24: 450-455.

17. Watkins L.R. and Maier S.F. The pain of being sick : implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Annu. Rev. Psychol. (2000) 51: 29-57.

18. Vitkovic L., Bockaer J. and Jacque C. "Inflammatory" cytokine: neuromodulators in normal brain ? J. Neurochem. (2000) 74: 457-471.

19. Samade T.A., Moore K.A., Sapirstein A., Billet S., Allchorne A., Poole S., Bonventre J.V. and Woolf C. Interleukin-1 -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature. (2001) 410: 471-475.

20. Oka Y., Ibuki T., Matsumara K., Namba M., Yamazaki T., Poole S., Tanaka Y. and Kobayashi S. Interleukin-6 is a candidate molecule that transmits inflammatory information to the CNS. Neuroscience (2007) 145: 530-538.

21. Dantzer R. L'expérience de la maladie. In : L'illusion psychosomatique. Editions Odile Jacob (1989) pp. 269-284.

22. Boureau F. Dimensions de la douleur. In : Boureau F. (Ed.) Pratique du traitement de la douleur. Doin. Paris. (1988) pp. 11-17.

3. Mécanismes physiopathologiques des douleurs inflammatoires aiguës et chroniques

Bernard Bannwarth

La réaction inflammatoire est une réponse physiologique de défense, immédiate et transitoire, déclenchée par toute lésion cellulaire ou tissulaire, quel qu'en soit le mécanisme (infectieux, chimique, traumatique, immunitaire…) [(1)]. La cause influe sur la nature et l'intensité de cette réponse qui devient pathologique si elle est anormalement sévère ou durable [(1)]. Les œdèmes consécutifs à une contusion, une entorse ou une fracture, et les tendinopathies d'origine micro-traumatique, abusivement dénommées « tendinites » par le passé, en sont un mode d'expression [(2)]. La définition clinique de l'inflammation est toutefois plus restrictive. Ainsi, la nosographie des maladies de l'appareil locomoteur réserve le qualificatif de « rhumatisme inflammatoire » à des affections aiguës (arthrites réactionnelles, arthrites microcristallines de la goutte, de la chondrocalcinose ou des dépôts d'apatite...) ou chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrites...) en principe aseptiques, intéressant la synoviale, les gaines tendineuses, les bourses séreuses ou/et les enthèses. Leur dénominateur sémiologique commun est une douleur qui s'accentue en seconde partie de nuit au point de réveiller le malade, et s'accompagne d'un dérouillage matinal prolongé, supérieur à 30 minutes. Il est à noter que la douleur adopte un rythme analogue au cours de maladies non « inflammatoires » de l'appareil locomoteur, dont certaines lomboradiculalgies disco-vertébrales, des tumeurs osseuses malignes ou bénignes, comme l'ostéome ostéoïde, et l'arthrose en poussée congestive.

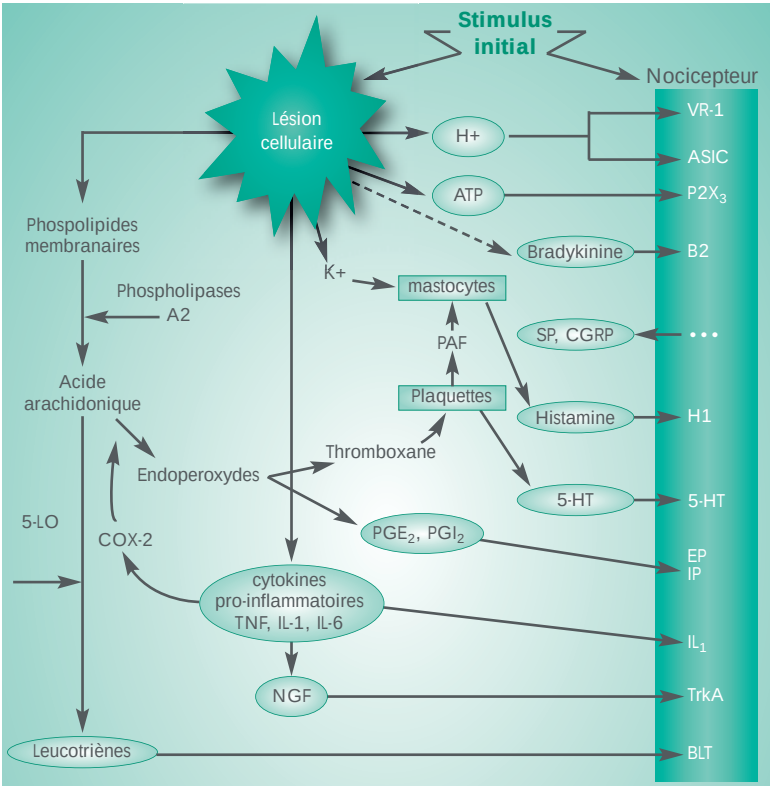
En toute hypothèse, la réaction inflammatoire se caractérise par une succession d'événements plus ou moins intriqués. L'agent inducteur amorce la libération de divers médiateurs solubles et le recrutement de cellules variées (polynucléaires, monocytes-macrophages, lymphocytes...) qui interagissent entre eux en une boucle amplificatrice [1,3]. Ces médiateurs sensibilisent ou stimulent des nocicepteurs polymodaux qui transmettent leurs influx à la moelle par le biais de fibres nerveuses C surtout et Aδ [3,4]. Ils activent en outre les nocicepteurs « silencieux », auxquels on attribue un rôle majeur dans l'inflammation neurogène et la sensibilisation centrale [3,4]. Au total, ces médiateurs entraînent de profondes modifications fonctionnelles du système nerveux périphérique et central avec pour conséquences, une douleur spontanée (en l'absence de tout stimulus physique), une hyperalgésie (exagération de la sensation provoquée par un stimulus algogène), voire une allodynie (douleur suscitée par un stimulus habituellement indolore) [5].

Dans ce chapitre, nous passerons d'abord en revue les principaux médiateurs impliqués dans la genèse et l'entretien de la douleur inflammatoire, dont nous évoquerons ensuite le polymorphisme.

MÉDIATEURS PÉRIPHÉRIQUES DE L'INFLAMMATION

Les cellules endommagées libèrent de l'adénosine triphosphate (ATP) et des cations (H^+ et K^+) qui, avec la bradykinine, sont les seules substances véritablement excitatrices des « nocicepteurs » (formés par des terminaisons nerveuses afférentes libres), les autres étant essentiellement sensibilisatrices [5]. Les médiateurs proviennent par ailleurs des leucocytes affluant au sein du foyer inflammatoire ainsi que des nocicepteurs eux-mêmes (inflammation neurogène) [5]. Outre la bradykinine déjà citée, il s'agit de l'histamine et de la sérotonine principalement issues des mastocytes et/ou des agrégats plaquettaires, d'éicosanoïdes produits par les cellules exposées à des agents pro-inflammatoires, en particulier à des cytokines relarguées entre autres par des lymphocytes et les monocytes-macrophages. Ceux-ci libèrent en outre des neurotrophines, dont le NGF (nerve growth factor). Ces divers médiateurs agissent sur leurs récepteurs biochimiques (figure 1) – que la biologie moléculaire a permis d'identifier sur la membrane des nocicepteurs et dont l'excellent article

FIGURE 1 : PRINCIPAUX MÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS LA GÉNÈSE DE LA DOULEUR INFLAMMATOIRE (d'après Le Bars et Adam[5])



– ASIC : acid-sensing ionic channel – ATP: adénosine triphosphate – B2 : récepteur B2 de la bradykinine – BLT : récepteurs des leucotriènes (LTB4) – CGRP : calcitonin gene-related peptide – COX-2 : cyclo-oxygénase 2 – EP, IP : récepteurs des prostaglandines (PGE2, PGI2) – H1 : récepteur H1 de l'histamine – 5-HT : sérotonine et récepteurs de la sérotonine – IL-1, IL-6 : interleukine-1, interleukine-6 – 5-LO : 5-lipoxygénase
– NGF : nerve growth factor - PAF : platelet activating factor - P2X3 : récepteur purinergique de l'ATP – PGE2, PGI2 : prostaglandine E2 et I2
– SP: substance P – TNF : tumor necrosis factor – TrkA: récepteur tyrosine kinase A du NGF – VR-1: récepteur vanilloïde VR-1 (à la capsaïcine)

de Le Bars et Adam fournissent une analyse exhaustive [5]. Enfin, les nocicepteurs participent à la « soupe inflammatoire » par le biais de neuropeptides, comme la substance P et le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) [5].

Médiateurs libérés par les lésions cellulaires primaires

Protons et ATP sont des facteurs issus de la lésion tissulaire initiale. Expérimentalement, il est possible de produire une douleur par l'application d'une solution acide [3]. Or plusieurs sous-types de récepteurs à l'acidité (« acid-sensing ionic channels » ou ASIC) ont été mis en évidence sur les fibres afférentes primaires de petit calibre, qui s'activent dès lors que le pH environnant s'abaisse à 6,9 [5]. Rappelons que le pH se situe en deçà de cette valeur dans les exsudats inflammatoires tels que le liquide synovial des arthrites [3,5].
L'adénosine et ses dérivés phosphatés (AMP, ADP, ATP) ont un effet algogène chez l'Homme [6]. Les cellules épithéliales et endothéliales vasculaires constituent, avec les fibres sympathiques, les principales sources d'ATP au cours du processus inflammatoire [6].L'ATP serait ainsi impliqué dans la nociception par l'intermédiaire d'une sous-classe de récepteurs purinergiques, P2X3, dont il est le ligand naturel, et par son hydrolyse en adénosine, qui stimule les nocicepteurs en se fixant sur les récepteurs P1 (purinergiques 1) [5,6].
Il existe une inter-relation fonctionnelle entre ces récepteurs : la liaison de l'ATP aux récepteurs P2X3 conjuguée à celle des protons aux récepteurs ASIC-1 et vanilloïdes (VR-1) – qu'ils sensibilisent et que la chaleur ambiante active – entraîne l'ouverture de canaux cationiques qui aboutit à la dépolarisation membranaire des nocicepteurs et la naissance d'un potentiel d'action [5,6].

Médiateurs liés au processus inflammatoire

Amines vaso-actives

Les amines vaso-actives sont les acteurs majeurs de la cascade inflammatoire à sa phase précoce [1,6]. Injectée par voie sous-cutanée à des volontaires sains, la bradykinine provoque une douleur, une vadodilatation et une extravasation plasmatique par augmentation de la perméabilité capillaire [1,6]. Sa fixation aux récepteurs B2 sous-tend ses effets moléculaires à court terme [5] :

• stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires [tumor necrosis factor (TNFα), interleukine-1 (IL-1) et IL-6] et de la libération d'acide arachidonique ;
• déclenchement de la libération de peptides (CGRP, neurokinines) par les terminaisons libres des fibres afférentes primaires, d'histamine et de sérotonine par les mastocytes, et de monoxyde d'azote (NO) ;
• phosphorylation des récepteurs VR-1, ce qui les sensibilise à la chaleur ambiante.
Quant aux récepteurs B1, ils sont quasi absents des tissus normaux, mais leur expression est induite par des cytokines, le NGF et la bradykinine – qui s'y fixe par l'intermédiaire du facteur nucléaire κB (NF-κB). Les récepteurs B1 étant peu sujets à un phénomène de désensibilisation, contrairement à leurs homologues B2, ils expliqueraient les effets à long terme de la bradykinine [5].
La sérotonine et l'histamine interviennent de manière plus accessoire : en se combinant à leurs récepteurs spécifiques, 5-HT et H1, respectivement, ils abaissent le seuil d'excitabilité des VR-1 [5].

Les médiateurs lipidiques

Les médiateurs lipidiques sont représentés par :
• le PAF (platelet activating factor), phospholipide susceptible d'activer diverses variétés cellulaires (plaquettes, polynucléaires, macrophages, cellules endothéliales) et d'induire la sécrétion de prostaglandines et d'IL-1, mais dont la place dans la cascade inflammatoire reste imprécise [7] ;
• les éicosanoïdes, prostaglandines et leucotriènes, synthétisés à partir de l'acide arachidonique.
Les cyclo-oxygénases (COX) catalysent la formation de prostaglandines, en particulier de PGE2 et PGI2, qui participent aux signes cardinaux de l'inflammation (œdème, douleur, rougeur, chaleur) [8]. Les prostaglandines se fixent sur les récepteurs EP1 et EP2 (PGE2) et IP (PGI2) des fibres afférentes primaires, qu'ils sensibilisent, le NO exerçant sans doute une action facilitatrice [5]. Sous l'influence de cytokines, dont le TNFα et l'IL-1, l'iso-enzyme inductible (COX-2) est exprimée dans les macrophages, les fibroblastes, les chondrocytes, les synoviocytes et autres cellules du tissu synovial, et constitue la principale source de prostaglandines « pathogènes » dans le foyer inflammatoire comme l'atteste l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de COX-2 tant chez l'animal qu'en clinique [9,10]. Cela ne signifie pas pour autant que

les prostanoïdes dérivés de COX-1 soient dénués d'effet biologique [9,10]. L'hyperalgésie associée à l'inflammation ressortirait par ailleurs à une augmentation de PGE2 dans le système nerveux central, secondaire à l'induction de COX-2 par l'IL-1β [11]. Au reste, l'activité antalgique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) procèderait d'un double impact, périphérique et central [11,12]. Notons enfin que l'action des prostaglandines n'est pas univoque. Des auteurs ont rapporté qu'après une injection intrapleurale de carragénine chez le rat, l'induction de COX-2 était biphasique, conduisant à des prostaglandines pro-inflammatoires (PGE2, PGI2) par les polynucléaires neutrophiles au temps précoce puis, plus tardivement, à des prostaglandines ayant des propriétés anti-inflammatoires (PGD2, PGF2α, PG pentacyclique) par des cellules mononuclées [13]. Si un phénomène identique advenait chez l'Homme, il pourrait contribuer aux évolutions cycliques des rhumatismes inflammatoires, voire à leur rémission « spontanée » parfois observée en clinique [5].

L'acide arachidonique est en outre transformé en leucotriènes par la 5-lipoxygénase (5-LOX), en présence d'une protéine connue sous l'acronyme FLAP (5-LOX-activating protein) [14]. À côté des leucotriènes cystéinés, anciennement dénommés SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis), on trouve la LTB4 qui exerce une puissante activité chimiotactique sur les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, favorise la cytotoxicité des cellules NK (natural killer) et promeut la libération de métalloprotéases et de cytokines inflammatoires par les lymphocytes T, les macrophages et/ou les synoviocytes [14,15]. On en inféra qu'un médicament inhibant simultanément les enzymes COX et 5-LOX n'exposerait pas aux manifestations allergiques des AINS – en empêchant le détournement du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes – et qu'il aurait, de surcroît, des propriétés anti-inflammatoires plus marquées que les AINS – en prévenant la synthèse de tous les éicosanoïdes [14]. Hélas, cette présomption n'est pas confirmée par les travaux expérimentaux et cliniques publiés à ce jour [16,17]. On enregistra des résultats tout aussi décevants avec un antagoniste des récepteurs LTB4 chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde [15]. Ces échecs de thérapeutiques ciblées traduisent notre connaissance très imparfaite du rôle des divers acteurs de l'inflammation in vivo et illustrent la difficulté d'extrapoler à l'Homme les données obtenues chez l'animal [15].

Les cytokines

Le TNFα induit la synthèse de COX-2 par l'intermédiaire de l'IL-6 et de IL-1β, et celle de NGF, et il provoque la libération d'amines sympathiques (noradrénaline) par le biais de l'IL-8, tout en sensibilisant les nocicepteurs [5,6]. À l'évidence, l'éventail de ses actions biologiques est bien plus large au cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques, dont témoigne la remarquable efficacité des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde – où ils ont fait la preuve d'un effet à la fois symptomatique et structural – et dans les spondylarthrites [18]. Les cytokines jouent au demeurant un rôle central dans la physiopathologie de ces deux affections [19,20]. De fait, ces glycoprotéines interviennent dans l'instauration, le développement, le maintien et la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires en permettant la communication intercellulaire [6,7]. Leur fonction principale amène à distinguer les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNFα, IL-6), immunomodulatrices ou « anti-inflammatoires » (IL-4, IL-10), chimiotactiques ou « chémokines » (IL-8) et les facteurs de croissance [7]. En définitive, il existe au sein du foyer inflammatoire une grande variété de cytokines (« réseau cytokinique ») aux effets contraires ou, à l'inverse, redondants, à l'exemple de l'IL-1 et de l'IL-6, qui partagent le même spectre d'activité [7]. À cela s'ajoute la pléiotropie des cytokines dont chacune peut exercer des activités biologiques diverses selon le type de sa cellule cible [7]. Au total, les cytokines interagissent entre elles de manière complexe et la réponse biologique finale dépend de la nature des cytokines en présence et de leurs concentrations respectives [7].

Les neurotrophines

Le NGF, dont la synthèse augmente sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires, est considéré comme l'un des principaux acteurs de l'hyperalgésie liée au phénomène inflammatoire [5,6]. Administré à l'Homme, il est responsable d'une hyperalgésie au site d'injection, et d'un état hyperalgésique plus diffus et profond qui persiste plusieurs jours [6]. Sur le plan biochimique, il déclenche une hyperalgésie immédiate en se liant à son récepteur de forte affinité, tyrosine kinase A (TrkA) [5]. Le complexe NGF/ TrkA est ensuite internalisé et transporté vers le corps cellulaire du neurone où il modifie la transcription de précurseurs peptidiques (substance P, CGRP...) et d'autres neurotrophines, contribuant ainsi à l'hyperalgésie à long terme [5].

Sous l'influence du NGF, le BDNF (brain-derivated neurotrophic

factor) est surexprimé dans les fibres C. Sa libération dans la moelle provoque une exacerbation des effets excitateurs en activant les récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et/ou un déficit des courants inhibiteurs post-synaptiques suscités par le GABA (acide gamma-aminobutyrique) [5]. Le BNDF serait ainsi une molécule clé dans l'établissement de la sensibilisation centrale associée à l'inflammation [5].

Médiateurs de l'inflammation neurogène

L'activation des nocicepteurs déclenche un influx se propageant de façon non seulement orthodromique vers la moelle, mais aussi antidromique vers les autres terminaisons nerveuses libres de la même fibre (réflexe d'axone) [5]. Celles-ci vont alors relâcher dans le milieu environnant les peptides qui y sont stockés entraînant une vasodilatation et une dégranulation des mastocytes [5]. Des enzymes protéolytiques (trypsine, thrombine) contribuent à ce phénomène en activant des récepteurs spécifiques PAR (protease-activated receptors) [5]. Cette chaîne d'événements, dénommée « inflammation neurogène », est à l'origine de l'hyperalgésie secondaire, dite « en tache d'huile » [5]. Parmi les neuropeptides incriminés figurent la substance P, le CGRP, la neurokinine A et le VIP (vasoactive intestinal peptide) [5,21]. À leur action périphérique s'ajoute en règle une action centrale [21,22]. À cet égard, la substance P et le CGRP interviennent dans la transmission centrale du message nociceptif [21,22].

POLYMORPHISME DE LA DOULEUR INFLAMMATOIRE

Inflammation aiguë et inflammation chronique

On a coutume de séparer l'inflammation aiguë de l'inflammation chronique. Ces états diffèrent certes par leur durée d'évolution (inférieure ou supérieure à 3 mois), mais surtout par leur issue : autant l'une est un phénomène auto-limité qui laisse peu ou pas de séquelles, autant l'autre finit par entraîner des remaniements et des destructions tissulaires, sources de douleurs et d'une incapacité fonctionnelle pérennes, voire définitives [7].

La crise de goutte est l'archétype de l'arthrite aiguë. Elle s'interrompt

spontanément en 7-10 jours quand bien même des cristaux d'urate de sodium subsistent dans l'articulation [23]. Plusieurs mécanismes sont à l'origine d'une telle évolution : enrichissement du liquide synovial en apolipoprotéines E et B qui, en s'adsorbant à la surface des cristaux, ôtent à ces derniers tout pouvoir phlogogène ; différenciation des monocytes-macrophages en macrophages matures, qui perdent leur capacité à produire du TNFα après phagocytose des cristaux cependant qu'ils synthétisent des cytokines anti-inflammatoires, en particulier du TGFβ ; stimulation de récepteurs spécifiques par des mélanocortines ; induction par les cristaux d'une voie anti-inflammatoire dans les phagocytes, le PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), qui inhibe la transcription de gènes codant pour des cytokines inflammatoires, COX-2, la NO synthétase, des métalloprotéases [23].

À travers l'exemple précédent, il apparaît en outre que ce n'est pas la persistance de l'agent causal qui est déterminant dans le passage à la chronicité. Celui-ci semble davantage le fait d'une perpétuation d'un déséquilibre entre facteurs concourant à l'afflux de cellules mononucléées (monocytes, lymphocytes...) et leur activation d'une part, et ceux concourant à la baisse de la cellularité (apoptose, émigration) ou leur inactivation, d'autre part. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce déséquilibre est consécutif à un dérèglement durable de la réponse immunitaire [7]. Ailleurs, il pourrait avoir une autre explication : une étude entreprise sur le modèle d'arthrite à l'adjuvant de Freund suggère que la présence d'un sous-type de récepteurs activés par les protéases, PAR-2, est indispensable au développement d'une inflammation chronique chez la souris [24].

Hétérogénéité de la réponse aux médicaments

La réponse aux traitements est une façon indirecte d'appréhender la physiopathologie de la douleur inflammatoire. De ce point de vue, les arthrites aiguës, microcristallines ou réactionnelles, se distinguent par leur grande sensibilité aux AINS [25,26] cependant que la douleur des rhumatismes inflammatoires chroniques se comporte de manière bien plus hétérogène. À cet égard, les spondylarthrites, en particulier les formes axiales, se démarquent clairement de la polyarthrite rhumatoïde et de la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR). Dans les premières, l'efficacité des AINS est si remarquable qu'elle peut y être considérée comme l'un des critères diagnostiques alors qu'aucune donnée n'y

valide l'usage des corticoïdes par voie systémique [27]. C'est tout le contraire dans la PPR où la corticothérapie générale est préconisée en première intention parce qu'elle procure un soulagement important et rapide, à l'inverse des AINS, quasi inopérants [28]. La situation est intermédiaire dans la polyarthrite rhumatoïde, susceptible de bénéficier de ces deux catégories d'anti-inflammatoires ; mais la prednisolone à une posologie quotidienne n'excédant pas 15 mg est nettement supérieure aux AINS sur la composante douloureuse de l'affection [29].
Sachant que les AINS ont pour seule action biologique avérée l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, ces éicosanoïdes sont vraisemblablement des médiateurs primordiaux de la douleur inflammatoire dans les arthrites aiguës aseptiques et les spondylarthrites. Les corticoïdes ont un spectre d'activité bien plus étendu, qui par leurs effets génomiques et non génomiques, affectent la transcription ou la formation de très nombreux facteurs, y compris de cytokines, de chémokines, d'enzymes (phospholipases, COX-2, protéases…), de molécules d'adhésion [30]. Il s'ensuit que les douleurs inflammatoires sensibles aux corticoïdes relèvent de mécanismes physiopathologiques complexes où la part des prostaglandines est accessoire, sinon insignifiante. Somme toute, malgré la communauté pathogénique entre polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrites, qu'illustre le rôle central joué par le TNFα, la douleur y procède de mécanismes physiopathologiques distincts. Pour mémoire, ce sont les cellules dendritiques et l'IL-6 qui dominent la physiopathologie de la PPR, expliquant l'échec des anti-TNF dans ce rhumatisme [31].

CONCLUSION

Le stimulus inflammatoire déclenche une cascade d'événements relativement univoque qui aboutit à la libération d'un grand nombre de médiateurs aux effets synergiques, complémentaires ou antagonistes. La douleur inflammatoire n'en est pas moins polymorphe dans son expression clinique et sa sensibilité aux thérapeutiques. Cela suggère que la contribution de chaque médiateur varie d'une affection à l'autre. En définitive, il est illusoire de chercher à attribuer une fonction précise à chaque médiateur. C'est probablement la raison de l'échec de certaines thérapeutiques ciblées, à l'instar des antagonistes de la substance P ou des leucotriènes.

Références bibliographiques

1. Haeffner-Cavaillon N. La réponse inflammatoire. Rev Med Interne 1998 ; 19 : 585-8.
2. Kahn MK, Cook JL, Kannus P, Maffulli N, Bonar SF. Time to abandon the « tendinitis » myth. BMJ 2002 ; 324 : 626-7.
3. Kidd BL, Morris VH, Urban L. Pathophysiology of joint pain. Ann Rheum Dis 1996 ; 55 : 276-83.
4. Schaible HG, Schmelz M, Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. Adv Drug Deliv Rev 2006 ; 58 : 323-42.
5. Le Bars D, Adam F. Nocicepteurs et médiateurs de la douleur aiguë inflammatoire. Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 : 315-35.
6. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth 2001 ; 87 : 3-11.
7. Binard A, Saraux A. Inflammation rhumatismale. EMC Appareil locomoteur, Elsevier SAS, Paris, 2006, 14-013-A-10.
8. Bley KR, Hunter JC, Eglen RM, Smith JAM. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. Trends Pharm Sci 1998 ; 19 : 141-7.
9. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 1998 ; 95 : 13313-8.
10. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van de Putte LBA. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 4-13.
11. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1β-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 2001 ; 410 : 471-5.
12. Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeverbeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic efffects of aspirin-like drugs. Fundam Clin Pharmacol 1995 ; 9 : 1-7.
13. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. Nature Medicine 1999; 5 : 698-701.
14. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 2003 ; 62 : 501-9.

15. Diaz-Gonzales F, Alten RHE, Bensen WG, Brown JP, Sibley JT, Dougados M, et al. Clinical trial of a leukotriene B4 receptor antagonist, BIIL 284, in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 : 628-32.
16. Bannwarth B. Is licofelone, a dual inhibitor of cyclo-oxygenase and 5-lipoxygenase a promising alternative in anti-inflammatory therapy? Fundam Clin Pharmacol 2004 ; 18 : 125-30.
17. Araico A, Terencio MC, Alcaraz MJ, Dominguez JM, Leon C, Ferrandiz ML. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activity of Me-UCH9, a dual cyclo-oxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. Life Sci, 2007; 80 : 2108-17.
18. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 (Suppl III) : iii2-15.
19. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. Clin Exp Med 2006 ; 6 :13-9.
20. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concept. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006 ; 20 : 571-91.
21. McDougall JJ. Arthritis and pain : neurogenic origin of pain. Arthritis Res Ther 2006 ; 8 : 220.
22. Snidjelaar DG, Dirksen R, Slappendel R, Crul BJP. Substance P. Eur J Pain 2000 ; 4 : 121-35.
23. Dalbeth N, Haskard DO. Mechanism of inflammation in gout. Rheumatology 2005 ; 44 : 1090-6.
24. Ferrell WR, Lockhart JC, Kelso EB, Dunning L, Plevin R, et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. J Clin Invest 2003 ; 111 : 35-41.
25. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 1312-24.
26. Bardin T. Arthrites réactionnelles. Diagnostic et traitement. Réflexions Rhumatologiques 2003 ; 7 (64) : 11-6.
27. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis Jr JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 442-52.
28. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. N Engl J Med 2002 ; 347 : 261-71.
29. Gotzsche P, Johansen HJK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. BMJ 1998 ; 316 : 1606-7.

30. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids. New mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2003 ; 353 : 1711-23.
31. Luqmani R. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis : are we any further forward? Ann Intern Med 2007 ; 146 : 674-6.

4. Modèle clinique de la Polyarthrite Rhumatoïde

Rose-Marie Grilo

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) demeure un rhumatisme inflammatoire préoccupant de part sa fréquence et ses conséquences en termes de destructions articulaires, de perte de fonction et de handicap, d'altération de la qualité de vie des patients, mais aussi en termes d'augmentation de la mortalité, du moins pour certaines formes de la maladie. La prise en charge reste multidisciplinaire, avec l'intérêt et certainement la nécessité de débuter le traitement le plus rapidement possible, dans le but de ralentir le processus érosif.

L'inflammation synoviale chronique est un des points clés de la PR. De nombreux concepts ont été élaborés pour expliquer la pathogénie de l'affection, sans que l'on ait pu démontrer de façon précise le mécanisme originel. Il existe une responsabilité des lymphocytes T dans l'initiation de la synovite, mais peut-être également, et de façon aussi importante, des lymphocytes B. Cela conduit à un phénomène inflammatoire dont la chronicité aboutit à la destruction articulaire. Les connaissances ont également progressé avec une mise en avant du rôle de certaines cytokines inflammatoires comme le TNFα et l'interleukine-1 qui jouent toutes les deux des rôles importants dans l'inflammation synoviale et le processus de dégradation articulaire.

L'ensemble de ces connaissances physiopathologiques a permis une avancée thérapeutique sans précédent dans la prise en charge des patients souffrant de PR, avec un intérêt indiscutable notamment dans les formes sévères et sur le plan de la progression des lésions structurales de la maladie.

IMMUNOPATHOLOGIE DE LA PR

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui comporte une atteinte articulaire quasi-constante et des manifestations viscérales diverses inconstantes. L'immunologie tient un rôle prépondérant dans la compréhension des pathologies rhumatismales. La vision de la réponse immunitaire a passablement évolué ces dernières années avec un retentissement non négligeable sur les approches thérapeutiques développées récemment.
L'immunopathogénie de la PR fait intervenir de multiples acteurs aux rôles divers y compris les processus de l'immunité innée, véritables sentinelles garantes de la protection contre le « danger » (les cellules dendritiques) mais aussi des cellules agissant comme un véritable frein empêchant le système immunitaire de s'emballer (lymphocytes T régulateurs) et de l'immunité acquise. La dysrégulation de la perception des signaux dangereux peut théoriquement aboutir à une stimulation excessive du système immunitaire et à des pathologies dysimmunitaires comme les rhumatismes inflammatoires [1].

Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

La synovite chronique et le développement du pannus sont responsables des lésions articulaires et ostéo-cartilagineuses dans la PR.
Les principaux événements immunopathologiques de la synovite rhumatoïde sont :
• La prolifération synoviale pseudotumorale avec importante hyperplasie de la couche bordante ;
• L'infiltrat cellulaire des couches bordantes et profondes de la synoviale associé à des phénomènes d'angiogénèse ;
• La dysrégulation des cytokines ;
• Le développement du pannus, avec apparition éventuelle de lésions cartilagineuses et osseuses.
Très précocement au cours de la PR s'installe une néovascularisation de la synoviale. Cette angiogenèse facilitée par certains facteurs angiogéniques comme l'angiostatine, l'endothéline ou le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), est nécessaire au recrutement des cellules sanguines par la synoviale : lymphocytes, monocytes, mastocytes, polynucléaires. Elle est également facilitée par des cytokines, des chemokines et des molécules d'adhésion.

Dans la synoviale rhumatoïde, on constate un important infiltrat lymphocytaire périvasculaire, de type Th1, majoritairement constitué de lymphocytes T CD4 associés à quelques lymphocytes T CD8. On trouve près de ces lymphocytes des cellules dendritiques d'origine myéloïde ou lymphoïde. Celles qui sont d'origine lymphoïde sont porteuses des marqueurs CD8 et d'antigènes HLA de classe II. Elles induisent une réponse Th1. Celles qui sont d'origine myéloïde sont CD86 et induisent une réponse de tolérance vis-à-vis de l'antigène. Les cellules dendritiques portent également à leur surface des molécules de co-stimulation de la famille B7 qui, en liant aux molécules CD28 des lymphocytes T, constituent le deuxième signal de la réponse immunitaire [1,2].

La synoviale rhumatoïde contient aussi des lymphocytes T régulateurs CD4+, CD25+ qui sont des cellules éduquées par les cellules dendritiques pour envoyer des messages de régulation. Sont également présents, des lymphocytes T CD4+, CD28+ qui sont cytotoxiques, jouant notamment un rôle dans la chronicité des lésions. Activés directement par contact avec les monocytes, ils sont à l'origine d'une sécrétion des grandes quantités de TNFα retrouvées dans l'articulation.

L'infiltrat cellulaire synovial comporte également des lymphocytes B qui peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter des immunoglobulines (IgG) et des facteurs rhumatoïdes ainsi que d'autres anticorps [3].

L'infiltrat comporte également des monocytes, des mastocytes, des polynucléaires et des macrophages (cellules A) ainsi que des synoviocytes fibroblastiques (cellules B). À l'interface pannus-cartilage, on trouve des macrophages activés et des synoviocytes sécrétant des grandes quantités de protéases, de l'IL1 et du TNFα.

Les chemokines et chimiokines jouent un rôle important dans le recrutement et l'activation de certaines cellules dans la synoviale. Elles ont de plus une action pro-inflammatoire et activent les lymphocytes T de type Th1. Elles sont surtout produites par les macrophages et les fibroblastes synoviaux. Les plus connues sont l'IL8, MIP1, MCP1et RANTES. Certains lymphocytes T synoviaux expriment des récepteurs de chimiokines comme CCR5 et CXCR3 qui sont caractéristiques des lymphocytes Th1, ces derniers étant donc recrutés sélectivement. Chémokines et récepteurs constituent une voie pour des traitements ciblés en cours d'évaluation [1,2].

Les voies de la co-stimulation lymphocytaire

L'activation lymphocytaire nécessite deux signaux : le premier signal correspond à l'interaction de l'antigène avec le récepteur T, le second signal met en jeu les voies de la co-stimulation. Les molécules appartenant aux voies de la co-stimulation agissent en couple, par l'intermédiaire d'un ligand qui se fixe sur un ou plusieurs récepteurs. Cette interaction est alors de type amplificatrice de la réponse immune ou inversement de type inhibitrice.
Les voies de la co-stimulation participent à la réponse immune normale et jouent un rôle dans la régulation de cette réponse [5].
Les ligands et leurs récepteurs sont exprimés sur diverses cellules du système immunitaire le plus souvent après l'activation cellulaire. Les voies de la co-stimulation jouent un rôle dans les phénomènes de tolérance et sont également impliquées dans les fonctions des lymphocytes T régulateurs, d'où leur intérêt dans l'auto-immunité. Les voies les mieux étudiées sont CD28/B7-2, les autres membres de la famille B7 (ICOS/ICOS ligand, PD-1/PD-L2) et CD40/CD40-ligand [4].
Compte tenu du rôle des voies de co-stimulation dans le contrôle de l'activation cellulaire, dans les phénomènes de tolérance et les implications avec les cellules T régulatrices, les phénomènes conduisant à un déséquilibre ou une régulation aberrante des voies de la famille CD28/B7 ou des autres voies de co-stimulation favoriseront des réponses auto-immunes.
Une meilleure connaissance de ces voies a permis d'appréhender leur influence dans les pathologies auto-immunes et d'envisager ainsi leur ciblage sur le plan thérapeutique. La voie CD28/B7 a fait l'objet d'un ciblage thérapeutique par l'intermédiaire d'une protéine de fusion CTLA4-Ig ou abatacept actuellement utilisée dans la PR [5,6].

La dysrégulation des cytokines

Les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'entretien de la maladie sont localisés au niveau de la synoviale qui est le siège d'un processus inflammatoire important caractérisé par une néoangiogénèse et un infiltrat cellulaire polymorphe fait de macrophages se différenciant en synoviocytes de type A et B, mais aussi de lymphocytes T et B et de polynucléaires neutrophiles. L'élément majeur est la persistance d'une activation des synoviocytes A de type

macrophage, comme en témoigne la sécrétion continue de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-15, IL-18), de chémokines (IL-8, MCP-1, MIP-1α), de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion. L'amplification de cette réponse est favorisée par un processus de néoangiogénèse qui est consécutif à un déséquilibre de balance entre facteurs pro-angiogéniques (VEGF, TNFα et chemokines) et inhibiteurs de l'angiogénèse [8,9].

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, le TNFα et l'IL6, sécrétées en excès par les synoviocytes et les macrophages, et les cytokines anti-inflammatoires comme IL4, IL10 et IL13, l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (IL1Ra) qui sont présentes en quantité insuffisante. Les récepteurs solubles du TNFα qui normalement régulent cette cytokine, sont dépassés par la sécrétion exagérée de TNFα. L'IL1 et le TNFα jouent un rôle particulièrement important en faisant libérer des métalloprotéases (collagénases, stromélysine) et des prostaglandines (PGE2) par les cellules activées (fibroblastes, macrophages, cellules dendritiques synoviales) [12]. Cela entraîne la destruction du tissu cartilagineux, la résorption osseuse et la prolifération chronique des cellules synoviocytaires [7]. L'IL1 et le TNFα ont une action synergique. En inhibant le TNFα, on peut bloquer l'activité de l'IL1. Le TNFα apparaît comme la cytokine de l'inflammation mais il est aussi susceptible d'induire des lésions cartilagineuses, tandis que l'IL1 qui joue aussi un rôle dans l'inflammation, apparaît surtout comme la cytokine responsable des lésions cartilagineuses et du retard de cicatrisation des lésions. Le rôle majeur de ces deux cytokines dans l'immunopathologie de la PR a conduit à l'élaboration et l'utilisation de thérapeutiques ciblées anti-TNFα et anti-IL1 [7].

IL1 et TNFα activent l'axe hypothalamo-hypophysaire et interagissent sur le système neuro-endocrine. Le TNFα joue un rôle majeur dans la genèse de l'asthénie et l'amaigrissement dans la PR. L'IL6 quant à elle, induit la production de CRP par le foie [10]. L'IL18 est proche de la famille de l'IL1. Produite par les macrophages synoviaux, elle leur fait sécréter du TNFα et joue un rôle dans la chronicité des lésions inflammatoires de la PR [11].

Quant aux mécanismes conduisant à la destruction ostéocartilagineuse, ils dépendent principalement des synoviocytes B qui secrètent des protéases après activation par les synoviocytes A et les lympho-

cytes, mais aussi des lymphocytes T activés via l'expression de l'IL-17 et de RANK-ligand [9].

Récepteurs Toll et rhumatismes inflammatoires chroniques

Les récepteurs Toll (TLRs) sont les principales structures de reconnaissance des agents pathogènes chez les mammifères. Leur activation initie la réaction inflammatoire et stimule l'immunité adaptative lymphocytaire en induisant la synthèse des molécules de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Ces récepteurs jouent donc un rôle clé dans la défense contre les infections en faisant le lien entre les composantes innée et adaptative du système immunitaire. De nombreux arguments impliquent aujourd'hui ces récepteurs dans la genèse de pathologies inflammatoires chroniques auto-immunes [14].

- Les TLRs sont des récepteurs capables de reconnaître de nombreux ligands : ce sont des récepteurs transmembranaires possédant un domaine extracellulaire dévolu à la reconnaissance du ligand, et une portion cytoplasmique responsable de la transduction du signal au noyau cellulaire.
- Rôle des TLRs dans l'immunité : le rôle primordial des TLRs est la protection de l'hôte contre les agressions microbiennes en activant rapidement les cellules de l'immunité innée puis en stimulant efficacement la réponse adaptative lymphocytaire. Ils jouent ainsi un rôle central dans la réaction inflammatoire [15].
- TLRs, auto-immunité et pathologies inflammatoires chroniques : les pistes de recherche sont diverses et les hypothèses de départ sont notamment l'existence d'anomalies génétiques portant sur la voie des TLRs pouvant participer à la genèse des rhumatismes inflammatoires, la présence d'une inflammation chronique pouvant résulter d'une activation excessive de TLRs fonctionnellement normaux par des ligands exogènes et/ou endogènes dans les articulations des patients atteints de PR [16].

Ainsi, la découverte des TLRs représente une avancée dans la compréhension de la reconnaissance du non soi infectieux et du contrôle du système immunitaire inné. Le rôle principal de ces récepteurs est la

protection immédiate de l'hôte contre les agressions microbiennes mais de plus en plus de données expérimentales permettent de les impliquer plus ou moins directement dans les pathologies auto-immunes ou des rhumatismes inflammatoires chroniques [17].

En conclusion de cette première partie portant sur l'immunopathologie de la PR, on ne peut que constater que le mécanisme de déclenchement de la PR demeure encore inconnu mais on sait que la synovite rhumatoïde apparaît précocement et qu'elle est rapidement auto-entretenue. Cette synovite pseudo-tumorale néovascularisée se met à proliférer et les synoviocytes, sous l'influence de certaines cytokines, sécrètent de nombreuses métalloprotéases qui sont à l'origine des lésions cartilagineuses. L'hyperactivité ostéoclastique favorisée par le TNFα explique les lésions osseuses.
La connaissance de l'immunopathologie de la PR a permis le développent de nouvelles approches thérapeutiques ciblées contre ces cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les progrès futurs permettront davantage l'utilisation de thérapeutiques d'immunothérapie très sélective.

ASPECTS CLINIQUES DE LA POLYARTHITE RHUMATOÏDE (PR)

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique à l'origine parfois de graves déformations ou destructions articulaires. C'est également une maladie de système qui entraîne des manifestations extra-articulaires sévères à l'origine d'une augmentation de la mortalité chez certains patients. La PR touche davantage les femmes que les hommes. Elle atteint entre 0,4 et 0,8 % de la population générale. La PR représente un problème de santé publique par le coût de la prise en charge des patients qui demeure élevé [1].

La phase d'initiation de la PR

Le diagnostic de PR

Il doit dans la mesure du possible être fait le plus rapidement possible, permettant ainsi de mettre en place un traitement qui à ce stade aura plus de chances d'être efficace. Au début, le processus inflammatoire

est réversible et accessible au traitement. Il faut tout faire pour arrêter le processus de prolifération synoviale qui entraîne les lésions ostéo-cartilagineuses. Cependant le diagnostic précoce s'avère parfois difficile, voire impossible. Un certain nombre de rhumatismes inflammatoires ne réunissent pas les critères suffisants au diagnostic de PR et demeurent ainsi non classés. On est ainsi partagé entre une attitude diagnostique ultra-précoce avec mise en place d'un traitement rapide, et une attitude attentiste qui, s'il s'agit d'une PR authentique, peut devenir préjudiciable pour le patient [18,19,20].

Une écoute attentive du malade est indispensable

L'interrogatoire va permettre de préciser les éléments qui ont précédé ou accompagné le début du rhumatisme inflammatoire comme par exemple l'existence d'un traumatisme psycho-affectif ou un accouchement récent. Un traumatisme physique peut également être en cause mais il est impératif dans ces rares cas de PR, qu'il y ait concordance de lieu entre l'articulation traumatisée et celle atteinte initialement.

Les signes d'accompagnement

Il faut les rechercher systématiquement car ils orientent vers un rhumatisme inflammatoire. Ainsi l'existence d'une poussée articulaire aiguë - tel un rhumatisme articulaire aigu - survenue quelques mois ou années avant, voire dans l'enfance, peut correspondre à la première poussée d'une PR à l'âge adulte.

La PR à ces débuts est généralement une polyarthrite nue. La présence de certains signes d'accompagnement peut faire écarter le diagnostic de PR et orienter vers un autre rhumatisme tels que des éruptions cutanées, des troubles digestifs.

L'interrogatoire recherche aussi la prise de médicaments qui peuvent également induire une symptomatologie proche de celle d'une PR voire une atteinte auto-immune comme le lupus induit.

Les antécédents familiaux

Les formes familiales de PR correspondent à 10 % des patients. La présence d'une ambiance auto-immune dans la famille est un critère important.

La symptomatologie clinique

C'est une arthrite qui se traduit à l'interrogatoire par des douleurs inflammatoires nocturnes, parfois insomniantes, réveillant le patient en seconde partie de la nuit, maximales le matin au réveil. Un enraidissement articulaire avec un dérouillage articulaire dont la durée est importante accompagne ces douleurs nocturnes. Il n'existe au début aucune déformation. Les signes objectifs sont discrets et dépendent de l'heure à laquelle on examine le patient. Le matin les articulations peuvent être tuméfiées avec un aspect de gonflement de la main. Une discrète synovite peut être notée, avec une légère enflure et augmentation de la chaleur locale.

Il est important de rechercher une atteinte tendineuse. Les ténosynovites sont fréquentes surtout aux mains et aux pieds. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts (tuméfaction face dorsale du poignet mobile avec les tendons) ou des fléchisseurs des doigts (tuméfaction face palmaire du poignet) pouvant ainsi produire un syndrome du canal carpien. Les tendinites des chevilles et des pieds peuvent se manifester sous forme de tendinite des péroniers latéraux, du jambier antérieur ou postérieur. L'association des signes articulaires inflammatoires à une ténosynovite du poignet et de la main est très évocatrice du diagnostic de PR débutante.

Les signes généraux

Ils sont souvent une discrète altération de l'état général, fébricule à 38° parfois plus, amaigrissement et surtout une asthénie qui est fréquemment exprimée par le patient.

Les principaux modes de début

• Dans plus de 70 % des cas, il s'agit d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive, intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes, notamment la deuxième ou la troisième, ou une inter-phalangienne proximale et parfois les avant-pieds par une synovite des métatarso-phalangiennes. Dans certains cas, la PR commence par une atteinte des genoux et des coudes.

• Dans 20 % des cas, la PR commence par une polyarthrite aiguë fébrile avec importante altération de l'état général évoquant un état infectieux.

• Une atteinte rhizomélique inaugurale est rare, moins de 5 % des cas, avec atteinte des épaules et des hanches et généralement après 60 ans.

• Une monoarthrite chronique peut précéder une PR de plusieurs mois, voire années. Ce sont surtout le poignet et le genou qui sont intéressés.
• Exceptionnellement la PR peut débuter par des signes extra-articulaires isolés : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

La phase d'état de la PR

La synovite chronique et le développement du pannus sont responsables de lésions articulaires et ostéo-cartilagineuses susceptibles d'aboutir à la destruction de l'articulation touchée même si dans certains cas il n'existe pas de signe inflammatoire local.
La synovite chronique se traduit cliniquement par une tuméfaction articulaire avec une hydarthrose et un épaississement de la synoviale. L'atteinte articulaire évolue volontiers par des poussées, dont chacune entraîne une aggravation des lésions préexistantes et de nouvelles localisations. Les déformations s'installent progressivement, initialement réversibles, elles se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel [1,21,22].

Les localisations articulaires

La PR se caractérise par une atteinte privilégiée des mains, poignets et pieds de façon le plus souvent bilatérale, symétrique et synchrone. Seuls le rachis dorsal et lombaire et les articulations sacro-iliaques ne sont pratiquement jamais touchés.

Les mains

L'atteinte des mains est la plus fréquentes (90 % des cas) et le plus souvent inaugurale. On peut observer différentes déformations :
• Déviation cubitale des doigts : il s'agit d'une déviation en « coup de vent » des quatre derniers doigts vers le bord cubital. Elle prédomine toujours sur la main dominante. On note également un mauvais enroulement de l'index en flexion. Par contre, lors de l'extension des doigts, on ne constate aucune déviation cubitale. La déviation cubitale est liée à l'atteinte inflammatoire des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts. Initialement réductible, très rapidement la déformation se fixe. Les éléments de fixation sont musculo-tendineux et articulaires.

La déviation cubitale entraîne une gêne fonctionnelle variable en fonction des patients. Rarement isolée, elle est souvent associée à une atteinte du poignet. Elle entraîne une perte des pinces pouce-index termino-terminales remplacées par des pinces termino-latérales, ce qui concourt à l'accentuation de la déformation. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a pas de corrélation entre l'importance des déformations et la fonction de la main.

• Autres déformations des doigts : les doigts en boutonnière, intéressent surtout les quatrième et cinquième doigts. Il s'agit d'une flexion progressive de l'interphalangienne proximale (IPP) suivie secondairement d'une hyperextension de l'interphalangienne distale (IPD). La déformation en col-de-cygne plus grave mais moins fréquente intéresse plus volontiers l'index et le médius. Comporte une hyperextension de l'IPP et une flexion de l'IPD. Elle entraîne une ankylose du doigt en hyperextension, le patient perdant alors toute possibilité de préhension. Le doigt en maillet ou en marteau est plus rare encore. Il s'agit d'une flexion permanente de l'IPD. L'atteinte du pouce est également très fréquente et se présente sous deux aspects : le pouce en Z, initialement provoqué par une synovite de la première métacarpo-phalangienne (MCP) qui entraîne une distension de l'insertion de l'extenseur du pouce et une légère déviation de ce dernier, puis une flexion de la MCP, le tendon restant en position subluxée et accentuant la déformation. Plus rare, le pouce adductus, se caractérise par une attitude de l'ensemble de la colonne du pouce en adduction dans la paume de la main.

Les poignets

Ils sont intéressés cliniquement dans près de 90 % des cas. On distingue l'atteinte radio-ulnaire distale de l'atteinte radio-carpienne, les deux étant souvent associées. L'arthrite radio-ulnaire distale est fréquente et précoce. Elle est responsable d'une gêne à la pro-supination, puis la destruction partielle de l'articulation et les lésions du ligament triangulaire du carpe aboutissent à une luxation dorsale de la styloïde ulnaire dite en « touche de piano ». Elle facilite les ruptures des extenseurs des doigts du fait de leur insertion sur la face dorsale de la tête ulnaire enflammée. L'arthrite radio-carpienne détermine une instabilité douloureuse du poignet et, dans les cas sévères, peut aboutir à une luxation palmaire du carpe. Elle entraîne ainsi une limi-

tation des mouvements d'extension et de flexion du poignet. Il est classique de décrire le poignet en « dos de chameau ».

Les pieds

Ils sont intéressés chez environ 90 % des patients. L'atteinte domine sur l'avant-pied et entraîne d'importants troubles de la marche et un handicap fonctionnel parfois majeur. Cette atteinte est due à une synovite des articulations métatarso-phalangiennes responsable des douleurs mais également des luxations phalangiennes dorsales qui aboutiront aux orteils en griffe. Ces lésions aboutissent à un avant-pied plat avec durillons extrêmement douloureux. Lorsque la luxation plantaire est plus marquée, on aboutit cette fois-ci à un avant pied rond ou convexe. Les conséquences fonctionnelles sont majeures, le patient ne peut plus appuyer l'avant-pied au sol du fait des douleurs et marche sur les talons. L'atteinte du médio-pied et de l'arrière-pied est beaucoup moins fréquente. La lésion la plus fréquente étant l'arthrite astragalo-scaphoïdienne ou talo-naviculaire.

Les genoux

Ils sont intéressés dans plus de 50 % des cas. La synovite engendre un épanchement intra-articulaire chronique. On peut noter une amyotrophie, une instabilité du genou et parfois un flessum. Lorsque l'arthrite est évoluée, elle aboutit à un genu valgum par atteinte privilégiée du compartiment fémoro-tibial externe. Un kyste poplité de Baker peut également survenir qui, en fonction de sa taille, peut entraîner une compression veineuse. Le kyste peut également se rompre.

Les épaules

Elles sont touchées dans au moins 60 % des cas. L'épaule rhumatoïde est complexe. Elle associe une synovite scapulo-humérale mais aussi une bursite sous deltoïdienne particulièrement évolutive pouvant entraîner des lésions de la coiffe. L'arthrite chronique de l'épaule s'accompagne d'une amyotrophie progressive et d'une diminution des amplitudes articulaires avec une gêne fonctionnelle de plus en plus marquée.

Le rachis cervical

Il est principalement atteint dans les PR agressives érosives, nodulaires et anciennes. Les lésions sont diverses mais l'arthrite occipito-

atloïdienne ou surtout atloïdo-axoïdienne engagent davantage le pronostic fonctionnel et vital, car elles s'accompagnent dans 30 % des cas d'une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à une destruction du ligament transverse. Une luxation supérieure à 8 mm mesurée à la radiographie entraîne un risque neurologique de compression médullaire pouvant se manifester par une tétraplégie, voire aboutir à la mort du patient. Le rachis doit être systématiquement exploré dès la moindre symptomatologie rachidienne au cours d'une PR.

Les autres atteintes

Les coudes peuvent être atteints dans 40 % des cas. La coxite rhumatoïde est beaucoup plus rare 15 % des cas environ. L'atteinte de la cheville est rare au cours de la PR (5 à 9 %), il faut impérativement rechercher une atteinte plutôt de la talo-naviculaire. L'articulation temporo-mandibulaire est une atteinte fréquente, souvent méconnue et insuffisamment diagnostiquée.

Les manifestations tendineuses

Les ténosynovites sont constantes à la phase d'état. Les tendons concernés sont surtout ceux des mains (extenseurs et fléchisseurs des doigts et cubital postérieur), de la cheville (péroniers latéraux, jambiers postérieur et antérieur) et des pieds (extenseurs des orteils et achilléens). Ces tendinites peuvent se compliquer de ruptures tendineuses spontanées ou provoquées par un traumatisme mineur.

■ CONCLUSION

la PR est une maladie inflammatoire chronique pouvant entraîner des destructions articulaires, mais également des atteintes extra-articulaires impliquant le pronostic vital des patients. La prise en charge de ce rhumatisme avec des thérapeutiques nouvelles a profondément changé la qualité de vie et le pronostic de cette maladie, ce qui justifie la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoce. Ainsi, la révolution actuelle est que le principal rôle du traitement n'est plus de soulager, mais de prévenir [13,10,12]. Ceci sous-entend que l'on puisse reconnaître les patients le plus tôt possible et traiter les patients qui sont à risque de déformations à un stade précoce. Cela sous-entend également traiter un patient en raison d'un potentiel futur handicap.

La physiopathologie de la PR reste complexe avec différents partenaires cellulaires impliqués dans la synovite rhumatoïde (cellules T CD4, macrophages, lymphocytes B, mais aussi cellules résidentes comme les synoviocytes), l'intervention de différents processus comme l'angiogénèse, le trafic cellulaire vers la synoviale, mais également la mise en jeu de cellules productrices d'enzymes protéolytiques (synoviocytes, chondrocytes et ostéoclastes) à l'origine de la dégradation de la matrice ostéo-articulaire.
Ces mécanismes pathogéniques complexes combinent ainsi différents processus et un traitement ciblant les molécules régulant ces différentes étapes semble se justifier. Ainsi, les thérapeutiques qui ont été développées ces dernières années visent à bloquer les messagers inter-cellulaires et les cytokines.

Références bibliographiques

1. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. Eds John Libbey eurotext, Paris, 2003.
2. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 717-9.
3. Brennan FM, Hayes AL, Ciesielski CJ et al. Evidence that rheumatoid arthritis synovial T cells are similar to cytokine-activated T cells. Arthritis Rheum2002; 46: 31-41.
4. Keir ME, Sharpe AH. The B7/ CD28 costimulatory family in autoimmunity. Immunol Rev 2005; 204: 128-43.
5. Toussirot E, Le Huédé G, Wendling D. Blocage des voies de co-stimulation lymphocytaire dans la polyarthrite rhumatoïde. Réflexions Rhumatologiques 2005 ; 79 : 9-14.
6. Brunner-Weinzierl MC, Hoff H et al. Multiple functions for CD28 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 during different phases of T cell responses: implications for arthritis and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2004; 6: 45-54.
7. Dayer JM. Rôle de l'interleukine 1 dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2002 ; 69 : 194-205.
8. Meyer O. La balance des cytokines pro et anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2002 ; 69 : 182-93.

9. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39: 3-8.
10. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 386-91.
11. Liew FY, Mclnnes IB. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl): ii100-ii102.
12. Szekanecz Z, Koch AE. Therapeutic inhibition of leukocyte recruitment inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 423-8.
13. Koch AE. Chemokines and their receptors in rheumatoid arthritis. Future targets? Arthritis Rheum 2005; 52: 710-21.
14. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptative immune responses. Nat Immunol 2004; 5(10): 987-95.
15. Zhang D, Zhang G, Hayden MS et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. Science 2004; 303(5663): 1522-6.
16. Kilding R, Akil M, Till S et al. A biologically important single nucleotid polymorphism within the toll-like receptor-4 gene is not associated with rheumatoid arthritis. Clin Exp rheumatol 2003; 21(3): 340-2.
17. Lamb R, Zeggini E, Thomson W et al. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(5): 767-9.
18. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Rev Prat (monographie) 1997 ; 47, n°18 : 1989-2037.
19. Dougados M. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début. Rev Prat 1997 ; 47 : 1998-2003.
20. Visser H, Le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheumatism 2002; 46: 357-65.
21. Sany J, Combe, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I). Aspects cliniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Appareil Locomoteur. Paris : Elsevier, 1997 : 14220-A10.
22. Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis : rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 289-90.

5. Aspects cliniques et étiologiques des douleurs inflammatoires

Aymeric Binard, Alain Saraux

Introduction

La douleur est définie depuis 1994 par l'« International Association for the Study of Pain » (IASP) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en relation avec une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion* ». Cette définition valable pour toutes les douleurs, quels qu'en soient le mécanisme, la cause et la durée, reflète la complexité du phénomène douloureux qui, malgré son universalité, revêt de multiples facettes liées aux subjectivités individuelles. En effet, bien que perçue comme une donnée simple, la douleur est en réalité le résultat d'un processus très élaboré où l'on distingue, d'une part, le mécanisme initiateur, la physiologie et la neurochimie du message nociceptif et, d'autre part, l'expérience douloureuse comme expérience subjective, phénomène neuropsychologique central dont la perception varie d'un patient à l'autre. Ainsi, la douleur est un phénomène dynamique caractérisé par plusieurs composantes interactives qui participent au vécu et aux manifestations cliniques. La composante sensori-discriminative est la plus utile pour l'étude de la douleur dite « inflammatoire » puisqu'elle correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent le décodage de la qualité (brûlure, décharge électrique, torsion…), de la durée, de l'intensité et de la localisation des messages nociceptifs. Pour le clinicien, l'écoute attentive de la description de la sensation douloureuse (qualité, topographie, variation des niveaux de douleurs selon certains facteurs, évolution dans le temps…) est une étape indispensable dans l'évaluation de tout malade. Les autres composantes (affectivo-émotionnelle, cognitive, environnementale, comportementale et symbolique) interviennent dans la perception et le

ressenti du symptôme douloureux et sont incontournables dans l'évaluation et la prise en charge des douleurs chroniques.
La douleur inflammatoire peut-être définie d'un point de vue physiopathologique en étudiant les différentes voies et molécules de l'inflammation intervenant dans la nociception mais surtout d'un point de vue clinique où les différentes caractéristiques et le rythme journalier de la sensation douloureuse permettent de distinguer les douleurs dites « mécaniques », des douleurs « inflammatoires ». Cette distinction sémiologique est fondamentale dans la démarche diagnostique des maladies de l'appareil locomoteur. La douleur est, en effet, le principal motif de consultation en rhumatologie. Bien connaître la physiopathologie et la sémiologie d'une sensation douloureuse est donc primordial pour comprendre et traiter les affections de l'appareil musculo-squelettique.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA DOULEUR INFLAMMATOIRE

La perception du symptôme douloureux nécessite un cheminement complexe où l'on distingue plusieurs étapes : élaboration de l'influx dans le nocicepteur et passage dans la fibre nerveuse afférente périphérique, relais et modulation dans la corne postérieure de la moelle, et enfin intégration dans le cerveau qui le transforme en message conscient [(1)]. La connaissance de ces différentes étapes est nécessaire pour comprendre l'apparition des douleurs lésionnelles parmi lesquelles on distingue les douleurs par excès de nociception, où la douleur est secondaire à une lésion tissulaire autre que du système nerveux, et les douleurs neurogènes secondaires à une lésion du système nerveux. Les douleurs inflammatoires sont des douleurs par excès de nociception. La perception, la transmission et l'intégration du message douloureux s'effectuent grâce à un système anatomophysiologique intact. Le but, ici, n'est pas de décrire avec exhaustivité les différents mécanismes de l'inflammation intervenant dans la nociception, mais plutôt d'entrevoir le rôle global des différents médiateurs intervenant dans les phénomènes inflammatoires périphériques à l'origine de la genèse et de la modulation d'un stimulus douloureux.

Les différentes fibres nerveuses et nocicepteurs périphériques

Les fibres afférentes primaires gagnent le système nerveux central via la corne dorsale de la moelle épinière par les racines postérieures. Leurs corps cellulaires sont localisés dans le ganglion rachidien situé au niveau de la racine postérieure. Les nocicepteurs, ou récepteurs sensoriels, sont des structures cellulaires spécialisées correspondant aux terminaisons libres des fibres Aδ et C. Ils jouent un rôle d'interface entre le stimulus et le système sensoriel. Ils assurent ainsi un codage de l'information douloureuse. Les messages nociceptifs sont donc générés dans les terminaisons libres des fibres fines Aδ et C.

Les différentes fibres afférentes primaires

Les fibres afférentes primaires assurent la transmission du message douloureux entre les récepteurs sensoriels et les premiers neurones centraux situés dans la moelle épinière. L'influx nerveux se propage grâce aux canaux ioniques, sodiques et calciques notamment, qui permettent la dépolarisation de la fibre nerveuse. On distingue [2] :

• Les fibres Aβ, ce sont des fibres de grand diamètre, myélinisées, conduisant rapidement l'influx nerveux (30 à 120 m/s). Elles transmettent des informations tactiles et proprioceptives.

• Les fibres Aδ, faiblement myélinisées, sont de petit diamètre. Leur vitesse de conduction varie de 4 à 30 m/s. Elles conduisent les informations nociceptives et thermiques.

• Les fibres C, non myélinisées, sont de très petit diamètre. Leur vitesse de conduction varie entre 0,4 et 2 m/s. Elles conduisent aussi les informations nociceptives et thermiques [2].

Les différents nocicepteurs

• Les récepteurs unimodaux ou mécanonocicepteurs répondent aux stimulations mécaniques intenses, à type de pression, étirement, pincement, coupure. Ils sont presque toujours en relation avec les fibres Aδ.

• Les récepteurs multimodaux sont activés indifféremment par des stimulations nociceptives mécaniques ou thermiques.

• Les récepteurs polymodaux, connectés essentiellement à des fibres C, sont sensibles à toutes les variétés de stimulations intenses, mécaniques, électriques, thermiques ou chimiques. En effet, ces

nocicepteurs peuvent aussi être activés par certaines substances libérées à la suite d'un traumatisme ou au cours de processus inflammatoires. À ce titre, ces nocicepteurs peuvent être considérés comme des chimiorécepteurs.

Physiopathologie des douleurs inflammatoires

Des substances algogènes qui activent ou sensibilisent les nocicepteurs sont libérées lors d'une lésion tissulaire. Dans cette « soupe » inflammatoire tissulaire sont directement algogènes : la bradykinine, la sérotonine, les ions potassium, l'hydrogène, certaines cytokines, les neuropeptides parmi lesquels la substance P et le CGRP (peptide dérivé du gène de la calcitonine), l'adrénaline et l'histamine. Prostaglandines et leucotriènes sont des substances peu algogènes en elles-mêmes, mais elles ont un rôle essentiel puisqu'elles sensibilisent les récepteurs à l'action d'autres substances [3]. Ce phénomène de sensibilisation permet de diminuer le seuil d'activation des récepteurs et constitue probablement une des explications du phénomène d'hyperalgésie observé lors des états inflammatoires [4]. Cet état d'hypersensibilité correspond à l'abaissement du seuil d'activation des nocicepteurs et conduit donc à une réponse douloureuse exacerbée à un stimulus de faible intensité.

Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines qui interviennent dans l'initiation, l'amplification et la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires en permettant la communication intercellulaire [5]. Au site inflammatoire, il existe un véritable réseau cytokinique qui est un système interactif résultant des effets inhibiteurs ou stimulateurs des différentes cytokines présentes. Une cytokine agit sur différents types cellulaires et chaque cellule peut sécréter différentes cytokines. Les cytokines sont caractérisées par leur redondance (une même activité biologique peut résulter de cytokines différentes), leur pléiotropie (pour une même cytokine, activités biologiques différentes en fonction du type cellulaire cible), et leurs actions intracrine, autocrine, paracrine mais rarement endocrine. Dans la douleur inflammatoire, les cytokines, comme les autres molécules, agissent directement sur les récepteurs nociceptifs et indirectement par stimulation de médiateurs secondaires. En effet, la libération de nombreux média-

teurs hyperalgésiques (prostaglandines, sérotonine, noradrénaline…) est secondaire à la mise en jeu de cytokines proinflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1α et IL-1β), les interleukines 6 et 8 (IL-6, IL-8) et le TNFα (tumor necrosis factor α). Certaines cytokines favoriseraient aussi la phosphorylation des canaux ioniques ce qui participerait aux mécanismes d'hypersensibilité [6]. On comprend ainsi le rôle des biothérapies anti-TNFα dans la réduction des douleurs des rhumatismes inflammatoires telle la polyarthrite rhumatoïde.

Les éicosanoïdes

Les éicosanoïdes constituent la plus grande classe des médiateurs lipidiques avec d'une part les prostaglandines (prostacyclines, PGD2, PGE2, PGF2, thromboxane) et d'autre part les leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4) [5]. La synthèse des prostaglandines et des leucotriènes se fait « de novo », c'est-à-dire après stimulation cellulaire par : des contraintes mécaniques, des cytokines, des facteurs de croissance, la bradykinine…

Les éicosanoïdes ont une action pyrogène, une action vasculaire avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire. Ils interviennent dans les mécanismes d'hyperalgésie par action centrale et périphérique avec potentialisation de la réponse des fibres nociceptives et de l'effet algogène de la bradykinine. La biosynthèse des prostaglandines débute par la métabolisation de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe deux isoformes : la COX1 constitutive et la COX2 synthétisée après stimulation par les médiateurs de l'inflammation. Les prostaglandines peuvent elles aussi agir directement sur les nocicepteurs mais elles augmentent surtout les taux d'AMPc et réduisent le seuil d'activation de certains canaux sodiques conduisant à l'augmentation de la sensibilité des récepteurs nociceptifs [4].

La bradykinine

Cette molécule est issue du système plasmatique des kinines conduisant à la formation de polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène grâce à l'action d'enzymes, les kallicréines. Les facteurs déclenchant leur formation sont multiples : facteur XII de la coagulation, protéases libérées par les polynucléaires neutrophiles ou les tissus nécrosés, histamine. La plus importante molécule est la bradykinine qui possède plusieurs rôles dans les mécanismes de la douleur

avec notamment induction de la production de cytokines pro-inflammatoires et de la libération d'acide arachidonique conduisant à la synthèse des prostaglandines [4]. Cette molécule active aussi les nocicepteurs en se fixant sur deux récepteurs couplés aux protéines G : B1 qui n'est présent qu'en réponse à une réaction inflammatoire et B2 qui est constitutivement présent, notamment sur les cellules nerveuses, et dont le blocage par un antagoniste inhibe l'hyperalgésie dans des modèles animaux [7].

Les facteurs de croissance

Sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires (IL1 et TNFα essentiellement) on note, au niveau du site inflammatoire, une augmentation importante de la synthèse du NGF (« Nerve Growth Factor ») [8]. Ce facteur de croissance favorise la libération de neuropeptides (substance P et CGRP), l'expression de certains récepteurs comme le récepteur B2 à la bradykinine, la synthèse de canaux sodiques et la synthèse de BDNF, ou neurotrophine, qui va être transportée dans les axones de la corne postérieure de la moelle où elle va participer à une sensibilisation centrale.

Les neuropeptides

Après une stimulation nociceptive l'influx nerveux se propage d'une part vers la moelle et d'autre part de façon antidromique vers les terminaisons libres de la même fibre stimulée, provoquant ainsi la libération de neuropeptides tels la substance P et le CGRP. Ces neuropeptides favorisent l'extravasation plasmatique et la vasodilatation locale ainsi que la dégranulation des mastocytes qui participent à l'hyperalgésie en libérant massivement de l'histamine. Cette cascade d'événements, appelée « inflammation neurogène » ou « réflexe d'axone », permet la propagation de l'hyperalgésie en tâche d'huile.

Les autres médiateurs

De nombreux autres mécanismes de régulation de la nociception existent telles la modulation de l'expression des canaux ioniques (sodique ou calcique) permettant la conduction nerveuse, l'existence de récepteurs sensibles à l'acidité (récepteur ASIC : « acid-sensing ion-channel ») ou les récepteurs vanilloid à la capsaïcine, fortement exprimée au cours de l'inflammation, et qui serait un point clé de l'hyperalgésie.

Les applications thérapeutiques

La connaissance de ces mécanismes périphériques a des implications thérapeutiques. Ainsi, on comprend mieux l'efficacité antalgique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui, inhibant les enzymes COX-1 et COX-2, réduisent la synthèse des prostaglandines. L'effet antalgique des opiacés découle, d'une part, de leur action centrale mais aussi de l'augmentation de l'expression des récepteurs κ, μ et δ sous l'effet de l'inflammation au niveau des fibres neuronales périphériques afférentes.

■ ASPECTS CLINIQUES D'UNE DOULEUR INFLAMMATOIRE

La douleur, plainte principale des pathologies observées en rhumatologie, est un élément majeur dans la démarche diagnostique. Une analyse rigoureuse des caractéristiques de la douleur est indispensable pour bien orienter la prise en charge du patient. L'interrogatoire est donc le temps privilégié qui permet de recueillir les différents aspects et composants du syndrome douloureux. Il faut faire préciser le mode de début (brutal ou progressif), le mode évolutif (aigu ou chronique), le type de douleur (brûlure, déchirure…), le facteur déclenchant éventuel (port d'une charge lourde…) et les facteurs aggravants ou soulageants (effort, repos, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens…). Si ces différentes composantes sont importantes, les deux caractéristiques principales que le clinicien doit déterminer sont l'horaire de la douleur permettant d'opposer douleur mécanique et douleur inflammatoire, et la topographie de la douleur [9]. Le caractère mécanique, en faveur d'une pathologie dégénérative ou fracturaire, est défini par des douleurs survenant au cours des activités. Le patient se plaint de douleurs dès les premiers efforts après le lever alors qu'au cours de la nuit aucune douleur n'est ressentie, l'intensité des douleurs est maximale en fin de journée. Il n'y a, en général, pas de réveil nocturne douloureux. Néanmoins, on le retrouve parfois lors des changements de position. Le matin, le patient peut décrire un enraidissement avec le besoin de « s'échauffer », mais cette raideur matinale dure quelques minutes et est toujours inférieure à une demi-heure. Le caractère inflammatoire, traduisant plutôt une pathologie infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, est défini par l'existence

de réveils nocturnes en deuxième partie de nuit (non liés aux changements de position) associés à une raideur matinale supérieure à 30 minutes. Le patient éprouve souvent le besoin de se lever la nuit pour se mobiliser et diminuer ainsi l'intensité des douleurs. La symptomatologie n'est pas améliorée par le repos et est généralement maximale au lever. La distinction entre douleur mécanique et douleur inflammatoire est parfois difficile et on parlera d'horaire mixte. La topographie de la zone douloureuse ainsi que les éventuelles irradiations, radiculaires par exemple, sont à décrire avec précision pour permettre un diagnostic étiologique pertinent.
Enfin le clinicien s'attachera à évaluer l'intensité de la douleur grâce à une échelle visuelle analogique, à la consommation d'antalgiques (quantité, niveau OMS) et au retentissement fonctionnel dans la vie quotidienne (travail, activités physiques…).

ORIENTATIONS ÉTIOLOGIQUES DEVANT UNE DOULEUR INFLAMMATOIRE

Tout patient souffrant d'une douleur d'horaire inflammatoire, quelle que soit la topographie, doit bénéficier d'un examen clinique approfondi permettant de guider une prescription d'examens complémentaires raisonnés et nécessaires à un diagnostic étiologique précis. Une douleur d'horaire inflammatoire ne doit pas être négligée et les étiologies graves, telles les causes tumorales et infectieuses, doivent toujours être éliminées.

Orientations étiologiques devant une rachialgie d'horaire inflammatoire

Les douleurs inflammatoires du rachis sont, par principe, inquiétantes et un processus infectieux ou une tumeur doivent être envisagés avant d'évoquer l'hypothèse d'un rhumatisme inflammatoire.

Les infections du rachis

La spondylodiscite infectieuse correspond à une greffe bactérienne, le plus souvent par voie hématogène, dans le disque intervertébral (discite) et les plateaux des corps vertébraux (spondylite). C'est une urgence diagnostique. L'atteinte du rachis lombaire est la plus

fréquente (60 à 80 % des cas) suivi par celle du rachis dorsal. Le tableau clinique typique est celui d'un syndrome infectieux (fièvre, frissons) associé à une douleur inflammatoire et à une raideur rachidienne segmentaire d'aggravation progressive. La symptomatologie clinique est, en réalité souvent plus atypique, rendant le diagnostic tardif [10]. Une souffrance neurologique segmentaire et sous-segmentaire doit être recherchée. Le syndrome inflammatoire biologique est quasi constant mais parfois modéré. Les radiographies standards sont normales à un stade précoce avant la mise en évidence d'un pincement discal global, d'érosions des plateaux vertébraux et parfois d'un fuseau para vertébral. L'IRM est l'examen de référence pour le diagnostic de spondylodiscite [10]. C'est en effet un examen très performant car il permet de mettre en évidence des anomalies précoces typiques (signal inflammatoire du disque et des plateaux vertébraux), de rechercher des complications (épidurite, abcès…) et d'éliminer les diagnostics différentiels (tumeurs…). L'isolement du germe permet un diagnostic de certitude et une adaptation de l'antibiothérapie. Les hémocultures, si elles sont positives, sont suffisantes mais en cas de stérilité de celles-ci une ponction biopsie disco vertébrale guidée sous scanner doit être effectuée.

Les arthrites septiques de l'apophyse articulaire postérieure (ASAP) sont peu fréquentes et souvent diagnostiquées fortuitement au cours d'une IRM réalisée pour éliminer une spondylodiscite infectieuse tant la symptomatologie clinique de ces deux affections est similaire [11]. Une porte d'entrée infectieuse doit être recherchée et le germe isolé par hémoculture ou ponction des articulations articulaires postérieures (guidée sous scopie ou scanner). Le traitement est identique à celui des spondylodiscites.

Les tumeurs du rachis

Les tumeurs rachidiennes ne sont pas rares et se traduisent le plus souvent par des douleurs d'horaire mixte ou inflammatoire et peuvent s'associer à des anomalies de l'examen neurologique avec syndrome lésionnel ou sous lésionnel. Une augmentation brutale d'un syndrome douloureux rachidien doit faire craindre une fracture-tassement vertébral qui, lorsqu'elle se produit sur un os pathologique fragile (tumeur bénigne ou maligne, infiltration myélomateuse), peut entraîner des complications avec risque de compression médullaire en cas de recul du mur postérieur. Plusieurs classifications existent en

fonction de la nature bénigne ou maligne, de la localisation et du caractère primitif ou secondaire des lésions. Parmi les tumeurs intrarachidiennes, on distingue :

• Les tumeurs épidurales qui sont liées, dans leur grande majorité, à l'extension de tumeur solide de voisinage (la contamination hématogène est rare).

• Les tumeurs intradurales extramédullaires, le neurinome et le méningiome en sont les deux étiologies les plus fréquentes. Les neurinomes représenteraient 1/3 des tumeurs rachidiennes avec une incidence annuelle d'environ 0,3 à 0,5/100 000 [12]. C'est une tumeur à croissance lente responsable d'une douleur typiquement inflammatoire avec le plus souvent une radiculalgie à recrudescence nocturne « douleur à dormir debout » parfois associée à des signes de compression médullaire. Le méningiome est moins fréquent et la symptomatologie moins typique associant douleur d'horaire mixte et syndrome sous lésionnel.

• Pour les tumeurs intramédullaires, la symptomatologie douloureuse est rarement au premier plan car les signes neurologiques sont souvent très marqués. Les deux étiologies les plus fréquentes sont les épendymomes et les astrocytomes devant les hémangioblastomes et les métastases intramédullaires.

Parmi les tumeurs intrarachidiennes vertébrales, on distingue :

• Les tumeurs bénignes souvent peu douloureuses et découvertes fortuitement au cours d'examens d'imagerie. Les hémangiomes vertébraux sont l'étiologie la plus fréquente puisque leur prévalence est estimée à 11 % de la population [13]. Ils sont très souvent asymptomatiques ; la douleur ou des signes neurologiques déficitaires indiquent une complication (tassement vertébral, rétrécissement canalaire, hématome épidural…) [14]. L'IRM retrouve classiquement une formation arrondie de localisation préférentiellement dorsale avec un hypersignal T1 et T2 prenant le contraste au gadolinium. L'ostéome ostéoïde peut parfois toucher le rachis [15], la douleur est alors typiquement d'horaire inflammatoire, bien calmée par l'aspirine. Un scanner centré sur la zone de plus forte fixation scintigraphique met en évidence le nidus (zone ostéolytique parfois calcifiée entourée d'une condensation osseuse) [16].

• Les tumeurs malignes sont essentiellement d'origine secondaire par dissémination osseuse hématogène d'un cancer primitif solide. L'os est le troisième site de dissémination néoplasique après le poumon et

le foie [17], les cancers les plus fréquemment retrouvés sont le sein, la prostate et le poumon, suivi du rein et des cancers d'origine digestive. La douleur est d'horaire mixte et l'altération de l'état général souvent marquée. Les deux tumeurs malignes primitives les plus fréquentes au rachis, toute localisation confondue, sont le chordome suivi du chondrosarcome [16,18]. Les tumeurs primitives vertébrales de type ostéosarcome et sarcome d'Ewing sont rares.

Les spondylarthropathies

Les spondylarthropathies (Spa) regroupent des rhumatismes inflammatoires d'origine variée (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites réactionnelles, rhumatisme des entérocolopathies, syndrome de SAPHO…) se manifestant par une atteinte axiale du rachis et des sacro-iliaques associée à des atteintes périphériques des articulations et des enthèses. Selon les cas, l'atteinte axiale ou périphérique est plus ou moins prépondérante. Les Spa sont fréquentes avec une prévalence de 0,3 % ce qui est comparable à la polyarthrite rhumatoïde [19] et on retrouve une forte association de la maladie au HLA B27.

La caractéristique essentielle des Spa est l'horaire typiquement inflammatoire des douleurs du rachis et/ou des enthèses associé à une grande sensibilité aux AINS. Il existe trois groupes (tableau 1 en pages 78 et 79) de critères pour le diagnostic de ces affections, les critères d'Amor (Sensibilité = 92 %, Spécificité = 98 %) [20] et de l'ESSG (Sensibilité = 87 %, Spécificité = 96 %) [21] étant plus adaptés au diagnostic du groupe hétérogène des Spa et les critères de New York modifiés [22] qui s'appliquent plus à la spondylarthrite ankylosante [23]. En complément de la clinique, l'imagerie est primordiale pour un diagnostic de certitude permettant alors une escalade thérapeutique si nécessaire. Néanmoins, les signes radiologiques classiques d'atteinte des sacro-iliaques ou d'atteinte rachidienne (syndesmophytes) sont tardifs en radiographie standard ou au scanner, l'IRM peut parfois permettre un diagnostic précoce de la maladie [24]. Le traitement médicamenteux repose en premier lieu sur les AINS au long cours parfois associés, dans les formes périphériques résistantes aux AINS, au méthotrexate ou à la salazopyrine. Dans les formes sévères les biothérapies anti-TNFα se révèlent très efficaces.

Orientations étiologiques devant des arthralgies d'horaire inflammatoire

Des douleurs d'horaire inflammatoire des articulations posent un problème diagnostique difficile. La première question qu'il faut se poser est : y a-t-il, associé à ces douleurs, une synovite ? En d'autres termes, s'agit-il d'une mono, d'une oligo ou d'une poly-arthrite ou simplement d'arthralgies mono-articulaires (une articulation touchée), oligo articulaire (moins de quatre articulations touchées) ou polyarticulaire (au moins quatre articulations touchées) ?

Il existe une ou des synovites

Le diagnostic de synovites périphériques est un diagnostic clinique associant des arthralgies d'horaire inflammatoire et des signes locaux : rougeur, chaleur, gonflement articulaire et limitation de la mobilité articulaire du fait du volume occupé par l'épanchement. Lorsque cela est possible, il est indispensable de confirmer le diagnostic d'arthrite par une ponction avec analyse du liquide articulaire qui doit retrouver plus de 2 000 leucocytes/mm^3 pour qualifier le liquide d'inflammatoire. Cette ponction est d'autant plus indispensable devant une mono-arthrite qu'une origine septique est systématiquement évoquée. L'origine infectieuse d'une poly-arthrite est beaucoup plus rare et n'est présente que chez l'immunodéprimé ou avec certains types particuliers de bactéries comme les streptocoques du groupe B [25].

Le raisonnement diagnostique devant une mono, une oligo ou une poly-arthrite est toujours le même et relativement systématique avec des étiologies identiques bien que de fréquence inégale selon la topographie de l'atteinte articulaire. Ainsi on a vu qu'il est peu probable qu'une poly-arthrite soit d'origine septique, à l'inverse une mono-arthrite peut révéler un rhumatisme inflammatoire comme une spondylarthropathie [26]. L'enquête diagnostique est avant tout clinique avec un temps fort au moment de l'interrogatoire qui permet d'une part, de préciser l'historique de la souffrance articulaire (topographie, mode de début, aigu < 3 mois d'évolution, chronique > 3 mois…), le terrain (âge, activité professionnelle, mode de vie : exposition aux maladies sexuellement transmissibles, toxicomanie...), le contexte génétique (antécédents familiaux, HLA B27) et de confirmer l'horaire inflammatoire et, d'autre part, de rechercher les antécédents non arti-

culaires pouvant être en lien avec une pathologie rhumatismale inflammatoire : atteintes oculaires (uvéites conjonctivites, syndrome sec…), atteintes cutanées (psoriasis, éruption lupique, pustulose palmoplantaire, aphtes…), atteintes cardiovasculaires (péricardites, syndrome de Raynaud…), atteintes digestives (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique), atteintes pleuropulmonaires (dyspnée, pleurésie), atteintes génitales (urétrite, cervicite…), piqûre de tiques (maladie de Lyme), le terrain d'un éventuel rhumatisme inflammatoire en fonction de l'âge, de l'activité professionnelle (association silicose et polyarthrite rhumatoïde par exemple), du mode de vie (exposition aux maladies sexuellement transmissibles, toxicomanie). L'examen clinique permet de poursuivre la démarche diagnostique par la recherche :

• de signes articulaires : il faut noter précisément la topographie de l'atteinte articulaire avec examen de toutes les articulations en précisant les articulations simplement douloureuses et les articulations sièges d'un épanchement articulaire. Les amplitudes articulaires limitées devront être relevées. Toutes ces données permettent de suivre l'évolution de la pathologie du patient mais aussi de préciser le caractère symétrique, asymétrique, prédominant aux membres inférieurs ou aux membres supérieurs de l'atteinte ce qui oriente la démarche étiologique.

• de signes extra-articulaires avec la recherche d'atteinte viscérale : l'examen cutanéo-muqueux doit être minutieux (à la recherche d'un psoriasis, d'un livedo, d'un purpura, d'aphtes, d'une porte d'entrée infectieuse…) tout comme l'examen neurologique à la recherche d'une neuropathie périphérique. La recherche d'une atteinte viscérale cardiovasculaire (péricardite, myocardite, syndrome de Raynaud…) ou pleuropulmonaire (pleurésie, fibrose pulmonaire…) est indispensable. La recherche d'adénopathies périphériques, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie doit être systématique.

Les données du clinicien vont permettre de guider la prescription d'examens complémentaires même si certains d'entre eux sont assez systématiques : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, γ glutamyl transférase), ponction articulaire, radiographies des articulations atteintes (ainsi que des mains et des avants pieds dans le cas d'une polyarthrite et des articulations sacro-iliaques si l'on suspecte une spondylarthropathie), recherche d'une élévation des marqueurs de

l'inflammation (vitesse de sédimentation, VS, et protéine C réactive, CRP). Le bilan immunologique comporte au moins le dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN), du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) ; les dosages des anticorps anti cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) et anti phospholipides ne seront réalisés qu'en fonction de l'orientation clinique. Le tableau 2 résume les principaux examens biologiques demandés au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques selon l'orientation.

Les principales étiologies sont résumées dans la figure 1. Dans le cas d'une mono-arthrite isolée une étiologie infectieuse doit être systématiquement éliminée ainsi qu'une origine microcristalline. La sérologie de la maladie de Lyme devra être effectuée. La polyarthrite rhumatoïde débute exceptionnellement par une atteinte monoarticulaire alors que c'est un mode de révélation fréquent des spondylarthropathies [26]. Dans le cas d'une oligo ou poly-arthrite les étiologies rhumatismales sont les plus fréquentes, l'origine infectieuse est exceptionnelle.

Au terme de ce bilan, le clinicien se retrouvera dans deux cas de figure. Soit un diagnostic étiologique a pu être retenu et le traitement sera adapté à la pathologie diagnostiquée. Soit, cas relativement fréquent, aucun diagnostic étiologique n'a pu être retenu et l'on parlera alors de mono, oligo ou poly-arthrite indifférenciée. La thérapeutique initiale sera surtout symptomatique (antalgiques, AINS) associée éventuellement à un traitement par anti-paludéens de synthèse dans le cas des polyarthrites. La surveillance clinique, biologique et radiographique devra être régulière pour porter un diagnostic étiologique dès que possible.

Il n'existe pas d'épanchement articulaire

Le problème diagnostique d'arthralgies inflammatoires sans synovite clinique est difficile car l'examen clinique est souvent pauvre. Contrairement à la démarche habituelle du clinicien, deux éléments paracliniques importants sont rapidement nécessaires pour orienter le diagnostic étiologique. Il faut tout d'abord déterminer s'il existe un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la VS et de la CRP). Ensuite, il faut rechercher d'éventuelles synovites peu parlantes sur le plan clinique, mais qui peuvent être bien visualisées par un examen simple tel l'échographie [27]. Si la réponse à l'une ou l'autre de ces

deux questions est positive, alors la démarche diagnostique est identique à celle décrite lorsqu'il existe cliniquement un épanchement articulaire. En revanche, en l'absence de syndrome inflammatoire et de synovite, les étiologies à évoquer sont nombreuses d'autant plus que l'atteinte est diffuse. On ne pourra donc pas se passer d'un examen clinique rigoureux et de la prescription d'examens complémentaires avec au moins : une numération formule sanguine, un bilan inflammatoire (VS et CRP), un ionogramme sanguin, une uricémie, une créatininémie, une calcémie, une phosphorémie, un bilan hépatique complet, une électrophorèse des protéines sériques, un bilan immunologique (AAN, anti-CCP, FR), un bilan thyroïdien (TSH, T4), un dosage des enzymes musculaires (CPK), des sérologies (VIH, hépatites B/C) et un bilan radiologique (zones douloureuses, mains, avants pieds, poumons.). Dans ce type de situation il faut toujours se méfier d'un syndrome de Goujerot-Sjögren, se caractérisant par des symptômes surtout subjectifs (asthénie, sécheresse oculaire et buccale), et ne pas hésiter à pratiquer une biopsie des glandes salivaires accessoires. Les manifestations articulaires de l'hépatite C sont elles aussi fréquentes, souvent associées à une cryoglobulinémie. Il ne faut pas méconnaître les possibles étiologies métaboliques (hypothyroïdie, diabète phosphoré…) ou neurologiques (douleur souvent diffuse comme dans la maladie de Parkinson). Le diagnostic de syndrome polyalgique idiopathique diffus (fibromyalgie) est un diagnostic d'exclusion.

Orientations étiologiques devant une radiculalgie d'horaire inflammatoire

Que ce soient les radiculalgies des membres supérieurs (névralgie-cervico-brachiale, NCB) ou des membres inférieurs (sciatique et cruralgie), l'existence d'un horaire inflammatoire doit attirer l'attention du clinicien même s'il existe d'authentiques radiculalgies de cause mécanique avec un horaire douloureux mixte, voire inflammatoire ; ceci est plus vrai pour les NCB que pour les sciatiques. Une affection symptomatique doit être impérativement éliminée et des examens complémentaires, notamment d'imagerie, sont indispensables. Ainsi, on pourra rechercher une cause infectieuse ou tumorale rachidienne (neurinome) ou une méningo-radiculite. La principale étiologie des méningo-radiculites est l'origine virale, même si le virus

causal est rarement mis en évidence. Les deux principales causes retrouvées de méningo-radiculite sont la maladie de Lyme (lié à l'infection bactérienne par Borrelia burgdorferi transmise par les piqûres de tiques) et le zona. Le diagnostic d'une radiculite zostérienne est clinique, il faut y penser devant une radiculalgie d'horaire inflammatoire, parfois associée à un syndrome inflammatoire biologique et à une éruption vésiculeuse suivant le trajet nerveux (éruption retardée de quelques jours par rapport au début des douleurs). Le diagnostic d'une maladie de Lyme est plus difficile [28]. Il convient d'abord de confirmer le diagnostic de méningo-radiculite grâce à une étude de la cellularité du liquide céphalo rachidien (LCR) obtenu par ponction lombaire (réaction lymphocytaire avec hyperprotéinorachie) puis de diagnostiquer la maladie de Lyme grâce aux sérologies à la fois sur le sang et le LCR. Le contage ou le séjour en zone d'endémie sont rarement retrouvés.

Orientations étiologiques devant des myalgies d'horaire inflammatoire

Les myalgies sont un symptôme peu spécifique et elles peuvent être associées à un certain nombre de rhumatismes inflammatoires ou de maladies systémiques que ce soient les vascularites (notamment au cours de la périartérite noueuse et de la maladie de Horton) ou les connectivites. Lorsque les douleurs musculaires inflammatoires sont prédominantes par rapport aux autres symptômes, il faut toujours envisager, d'une part, le diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélique (douleur proximale des ceintures scapulaires et pelviennes) et, d'autre part, le diagnostic de myosite. Parmi les myosites, on distingue les myopathies inflammatoires primitives (polymyosite, dermato-polymyosite, myosite à inclusions) qui regroupent des affections dysimmunitaires atteignant les fibres musculaires striées. Le diagnostic doit être évoqué devant un syndrome myogène proximal plus ou moins associé à des manifestations extra-musculaires tels un phénomène de Raynaud et des arthralgies (plus rarement des arthrites). L'élévation des enzymes musculaires est inconstante et l'électromyogramme met en évidence le syndrome myogène. Le diagnostic est confirmé par la biopsie musculaire montrant un infiltrat inflammatoire (polymyosite, dermato-polymyosite) ou des vacuoles intracytoplasmiques (myosite à inclusion). Le bilan immunologique peut retrouver des auto-anti-

corps antinucléaires ou anti-cytoplasmiques (anti-corps anti SRP, anti JO1) qui peuvent avoir une valeur pronostique. Le traitement repose sur la corticothérapie, parfois les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate), les plasmaphérèses ou les gammaglobulines intraveineuses peuvent se discuter. Des essais avec les biothérapies sont en cours.

Devant un tableau évocateur de myosite, il faut toujours éliminer une origine infectieuse. Les pyomosites (essentiellement staphylococciques) sont des affections graves parfois mortelles qui surviennent sur un terrain débilité (diabète, VIH). L'IRM permet un diagnostic topographique et guide la chirurgie (exérèse des tissus nécrosés et drainage des collections) qui, associée à l'antibiothérapie, est la base du traitement. Les myosites parasitaires sont plus rares (trichinose, toxocarose, cysticercose, toxoplasmose), les myosites fungiques sont exceptionnelles. Une étiologie virale (coxackie B) peut parfois être évoquée.

Une origine iatrogène peut aussi être évoquée devant une myosite avec notamment le D-pénicillamine, le cimétidine, les sulfamides et le pyrithoxine. Les statines et les fibrates donnent, pour leur part, des myopathies nécrosantes.

Les myopathies, qu'elles soient héréditaires, iatrogènes (corticoïde), endocriniennes ou métaboliques, se traduisent par des douleurs principalement mécaniques et surtout une fatigabilité à l'effort.

ÉVALUATION DE LA DOULEUR INFLAMMATOIRE

Outre l'évaluation classique et nécessaire de la douleur du patient sur une échelle visuelle analogique permettant de noter le symptôme douloureux de 0 à 10 et sur le retentissement fonctionnel, il est très important dans les douleurs inflammatoires en général et dans les rhumatismes inflammatoires en particulier de relever les paramètres cliniques importants de la douleur [29]. En effet, les réveils nocturnes et surtout le dérouillage matinal sont des paramètres permettant d'une part d'évaluer la douleur inflammatoire mais aussi d'extrapoler la qualité de vie du patient qui est un facteur que tout clinicien doit maintenant prendre en compte. Ces données sont fondamentales dans le suivi des rhumatismes inflammatoires et certains scores d'activité, tel le PMR-AS dans la pseudo polyarthrite rhizomélique [30] ou le

BASDAI dans les spondylarthrites ankylosantes [31], les prennent maintenant en compte.

CONCLUSION

Une douleur inflammatoire est un phénomène complexe tant dans les mécanismes initiateurs et la physiopathologie que dans la démarche clinique en vue d'un diagnostic étiologique. L'examen clinique reste le point clé permettant de guider les explorations nécessaires et suffisantes pour éliminer les affections graves et apporter des réponses aux questions que se pose le patient.

TABLEAU 1 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES SPONDYLARTHROPATHIES [20-22]

Critères de spondylarthropathies de l'ESSG (positif si un majeur et un mineur)

Critères majeurs

1. Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs.
2. Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) avec présence de 3 critères sur 5 :
   - Début avant 45 ans
   - Début progressif ;
   - Améliorée par l'exercice ;
   - Raideur le matin ;
   - Depuis plus de 3 mois.

Critères mineurs

1. Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.
2. Psoriasis (antécédent ou actuel) objectivé par un médecin.
3. Infection génitale ou digestive un mois avant l'arthrite.
4. Entérocolopathie (antécédent ou en cours).
5. Enthésopathie achilléenne ou plantaire.
6. Douleur des fesses à bascule.
7. Sacro-iliite radiologique.

TABLEAU 1 (suite)

Critères de spondylarthropathies d'Amor (positif si 6 points)

1. Douleurs nocturnes ou raideur matinale lombaires ou dorsales ➜ 1 point (pt)
2. Oligoarthrite asymétrique ➜ 2 pts.
3. Douleur fessière sans précision ➜ 1 pt ; douleur fessière à bascule ➜ 2 pts.
4. Doigt ou orteil en saucisse ➜ 2 pts.
5. Talalgie ou toute autre enthésopathie ➜ 2 pts.
6. Iritis ➜ 2 pts.
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite ➜ 1 pt.
8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite ➜ 1 pt.
9. Présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique ➜ 2 pts
10. Sacro-iléite radiologique (Stade>2) ➜ 3 pts.
11. Terrain génétique : HLAB27, antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique ➜ 2 pts.
12. Amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroidiens ou rechute rapide (< 48 heures) des douleurs à leur arrêt ➜ 2 pts.

Critères de New York modifiés

Critère radiologique

Sacro-iléite de grade 3 unilatérale ou de grade 2 bilatérale.

Critères cliniques

- Lombalgie depuis au moins 3 mois, améliorée par l'activité physique et non soulagée par le repos.
- Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
- Ampliation thoracique diminuée par rapport aux valeurs de sujets de même âge et du même sexe.

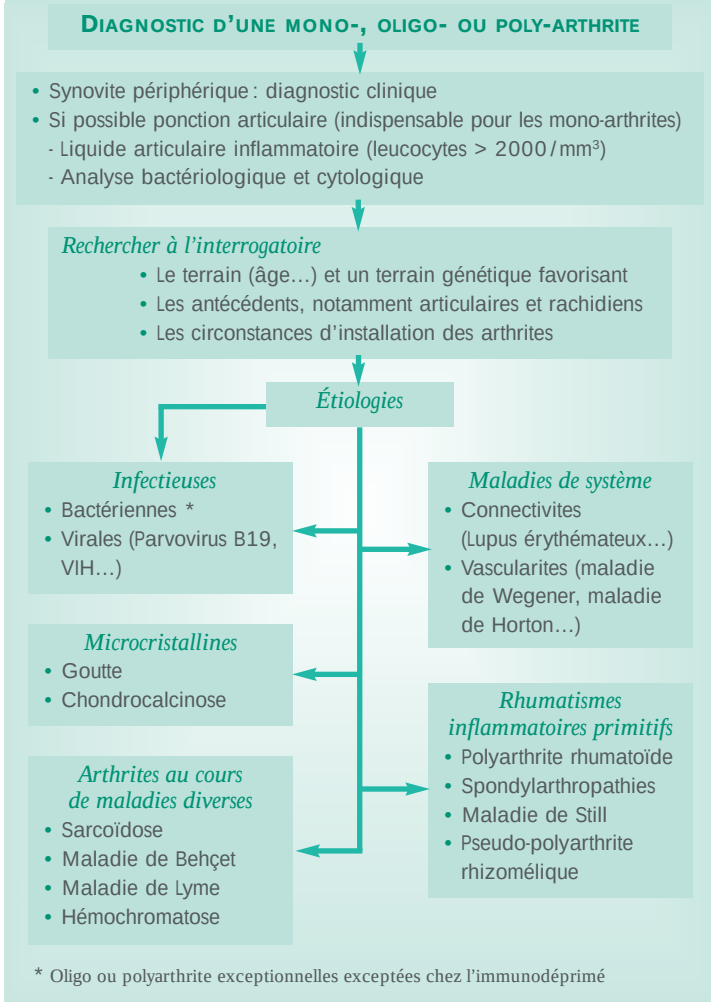
Tableau 2 : Principaux examens biologiques demandés au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques selon l'orientation

Orientation dépendante de	Examens pour le diagnostic positif
Contexte et terrain	
Antécédents	
• Personnel : enthese, axial, génital, digestif	➜ HLA B27, selon contexte prélèvement génital, coproculture, sérologies
• Familiaux: spondylarthropathie, psoriasis	
Traitement	
• Interféron, inducteurs de lupus	➜ FAN, FR
• BCGthérapie	➜ Ponction articulaire (culture sur lowenstein, PCR)
Âge	
• Adolescent	➜ Parvovirus B19
Obèse, alcoolique	➜ Uricémie
Siège des atteintes	
• Évoque une spondylarthropathie (axial, asymétrie)	➜ HLA B27
• Évoque une chondrocalcinose (poignet, genoux)	➜ Radiographies des avant-pieds et mains, latex
• Évoque une polyarthrite rhumatoïde (symétrie)	➜ FR, anti-CCP
• Évoque une sarcoïdose (chevilles)	➜ RP, ECA
• Évoque une goutte (gros orteils)	➜ Uricémie
Atteinte cutanéo-vasculaire:	
• *Erythème noueux*	➜ ASLO, ECA
• *Erythème*	➜ Sérodiagnostic Parvovirus B19 et Lyme, NFS, FAN, complément, Peau (avec immunofluorescence)
• *Vascularite (nodules, purpura…)*	➜ NFS, FR, FAN, Cryoglobulminémie, ANCA, VIH, Hepatite B et C, biopsies (Peau, muscle, artère...)
• *Phlébite*	➜ TCA, aPL, VDRL, FAN, Hyperergie
• *Raynaud, doigts boudinés*	➜ FAN, Cryoglobulminémie, FR
• *Divers:* pigmentation, psoriasis, pustules, tophus, sclérose cutanée, cicatrices modifiées…	➜ Selon la lésion (fer...)

Orientation dépendante de	Examens pour le diagnostic positif
Atteintes muqueuses et ophtalmologiques	
Aphte	➜ Hyperergie, HLAB (5 et 27)
Conjonctivite	➜ HLA B27, selon contexte prélèvement génital, coproculture, sérologies
Uvéïte	
antérieure	➜ HLA B27
postérieure	➜ ECA, HLA B (5)
Syndrome sec	➜ FR, FAN, ECA
Atteinte rénale (creatinine, protéïnurie, NEFU)	➜ FAN, ANCA, IgA
Atteintes diverses	
Digestive	
• diarrhée	➜ Coproculture
• cytolyse	➜ Hépatite B et C, anticorps antimitochondrie, fer
Pulmonaire	➜ NFS (éosinophilie), RP, FR, FAN, ANCA, EFR
Musculaire	➜ CPK, Aldolase, FAN,
Ganglions	➜ NFS, BK, LDH, FR, FAN, VIH
Fièvre	➜ Hémocultures, ponction

FAN : Facteurs antinucléaires – FR : Facteurs rhumatoïdes – Anti-CCP : Anticorps anti peptides cycliques citrullinés – ANCA : Anticorps anticytoplasmes de polynucléaires – NFS : Numération formule sanguine – LDH : Lacticodes hydrogénase – CPK : Créatine phospho kinase – VIH : Virus de l'immunodéficience humaine – BK : Bacille de Koch – ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine– IgA : Immunoglobuline-ATCA : Temps de Céphaline activée – aPL : Anticorps anti-phospholipides – BGS : Biopsie de glandes salivaires – Cs oph : Consultation ophtalmologique – Peau : Biopsie de peau – EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire – RP : Radiographie pulmonaire – NEFU : numération des éléments figurés urinaires

FIGURE 1 : ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE MONO-, OLIGO- OU POLY-ARTHRITE



* Oligo ou polyarthrite exceptionnelles exceptées chez l'immunodéprimé

Références bibliographiques

1. Vergne-Salle P, Grillo RM, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S et al. Douleurs en rhumatologie, aspects physiopathologiques, moyens d'évaluation, moyens thérapeutiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 15-918-A-10. 2004.
2. Meyer EA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In : Wall PD, Melzack R, eds. Texbook of pain. New York : Churchill Livingstone, 1994 ; 13-44.
3. Salmon JA, Higgs JA. Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. Br Med Bull. 1987;43:285-96.
4. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth 2001;87:3-11.
5. Binard A, Saraux A. Inflammation Rhumatismale. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-013-A-10. 2006.
6. Opree A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. J Neurosci 2000;20:6289-93.
7. Burgess GM, Perkins MN, Rang HP, Campbell EA, Brown MC, McIntyre P et al. Bradyzide, a potent non-peptide B(2) bradykinin receptor antagonist with long-lasting oral activity in animal models of inflammatory hyperalgesia. Br J Pharmacol 2000;129:77-86.
8. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. Br J Pharmacol 1997;121:417-24.
9. Blétry O, Cosserat J, Laraki R. Redécouvrir l'examen clinique clé du diagnostic. Paris : Doin Editeurs. 1995.
10. Legrand E, Massin P, Levasseur R, Hoppé E, Chappard D, Audran M. Stratégie diagnostique et principes thérapeutiques au cours des spondylodiscites infectieuses bactériennes. Rev Rhum 2006;73:373-79.
11. Masson C, Bouvard B, Laffitte A, Audran M. Arthrite septique de l'articulation interapophysaire postérieure du rachis. Rev Rhum 2006;73 :369-72.
12. Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179consecutively operated cases and review of the literature.Surg Neurol 2004;61:34-43.
13. Fox MW et al..The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. J Neurosurgery 1993; 71: 36-45.
14. Nguyen JP et al. Hémangiomes vertébraux avec signes neurologiques.Table ronde de la SFN. Neurochirurgie 1989:35,270-274.
15. Ozaki T, Liljenqvist U, Hillmann A, Halm H, Lindner N, Gosheger G et al. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine: experiences with 22 patients. Clin Orthop Relat Res 2002;397:394-402.

16. Laredo JD, el Quessar A, Bossard P, Vuillemin-Bodaghi V. Vertebral tumors and pseudotumors. Radiol Clin North Am 2001;39:137-63.
17. Bontoux D, Alcalay M. Cancer secondaire des os. Paris : Expansion Scientifique Française 1997.
18. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Galanis EC, Savvidou OD, Boscainos PJ, Katonis PG et al. Chordoma of the spine: clinicopathological features, diagnosis, and treatment. Orthopedics 2004;27:1256-63.
19. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005;64:1431-5.
20. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères diagnostiques des spondyloarthropathies. Rev Rhum 1990;57:85-9.
21. European Spondylarthropathy Study Group. Preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
22. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.
23. Saraux A. Epidémiologie de la spondylarthrite. In: Breban M. La spondylarthrite. Paris: John Libbey Eurotext. 2004. p7-16.
24. Chary-Valckenaere, Loeuille D, Blum A. L'IRM dans la spondylarthrite. In: Breban M. La spondylarthrite. Paris : John Libbey Eurotext. 2004. p113-24.
25. Binard A, Devauchelle V, Goulesque K, Jousse S, Saraux A. Group B streptococcal arthritis. Joint Bone Spine. 2006;73:465-8.
26. Binard A, Alassanne S, Devauchelle V, Berthelot JM, Jousse S, Chalès G et al. Outcome of Early Monoarthritis: A Follow-Up Study. J Rheumatol In press.
27. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmona L, Crespo M. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. Arthritis Rheum 2007;57:116-24.
28. Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:1099-118.
29. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Shir Y. Pain: Understanding and challenges for the rheumatologist. Arthritis Rheum 2005; 52:3685-3692.
30. Leeb BF, Bird HA. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 2004;63,1279-83.
31. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21:2286-91.

6. Biothérapies immunomodulatrices : une révolution thérapeutique dans les maladies autoimmunes, des anti-TNF aux molécules du futur...

Jean Sibilia

L'immunomodulation a suivi l'évolution des connaissances en immunopathologie. Des thérapeutiques « historiques », comme la radiothérapie hémicorporelle et le drainage du canal thoracique, aux immunothérapies ultrasélectives d'aujourd'hui il y a eu moins d'un siècle. C'est en observant ces deux points extrêmes qu'on apprécie mieux l'incroyable histoire des traitements immunomodulateurs (tableau 1).

Ces progrès se sont appuyés sur deux avancées majeures :

• la première avancée a été une connaissance de plus en plus précise de l'immunopathologie des maladies inflammatoires. La dissection des mécanismes de ces maladies a permis d'identifier progressivement des cellules ou des molécules (cytokines) « cibles ». Ainsi, le développement des nouveaux traitements ne se fait plus de façon aléatoire ou empirique, mais de façon ciblée ! (figure 1)

• la deuxième avancée, sans laquelle rien n'aurait été possible, a été technologique. La médecine progresse avec de temps en temps une nouvelle étape fondatrice. Dans le domaine de l'immunomodulation, cette étape a été la capacité de créer des outils biologiques agissant spécifiquement sur une cible cellulaire ou un médiateur bien déterminé. Ces nouveaux traitements issus de la biotechnologie sont soit des « créations artificielles », comme par exemple un anticorps monoclonal (exemple : anticorps monoclonal anti-TNF), soit la copie « bricolée » d'un inhibiteur naturel (exemple : protéine de fusion mimant l'IL-1 Ra ou le récepteur soluble du TNF).

QUELS SONT LES OBJECTIFS DES NOUVEAUX IMMUNOMODULATEURS ISSUS DE LA BIOTECHNOLOGIE ?

Le concept de biomédicament

Ces nouveaux immunomodulateurs sont aussi appelés « biothérapies » ou traitements biologiques par extrapolation de l'appellation anglo-saxone « biological therapies ». En effet, il s'agit de biomédicaments issus de procédures de fabrication par génie biologique [1]. Ces procédures complexes permettent de produire industriellement des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion (tableaux 2 et 3, figure 1). Ces molécules ont été développées initialement en cancérologie, mais elles ont été utilisées rapidement dans les maladies auto-immunes. À ce jour, il existe de multiples stratégies d'immunisation, comme l'illustrent les stratégies anti-LT et anti-LB (figures 2 et 3). Conceptuellement, ces molécules ont été « construites » avec différents objectifs thérapeutiques :

- Bloquer une cytokine pro-inflammatoire, comme le TNFα ou l'interleukine-1 en utilisant un anticorps monoclonal ou récepteur soluble ;
- Utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule, comme le rituximab qui est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 spécifique de certains lymphocytes B (figures 2 et 3) ;
- Neutraliser l'activité d'une cellule en limitant ses capacités de prolifération, comme avec l'abatacept qui est une protéine de fusion (CTLA-4-Ig) capable de bloquer les lymphocytes T autoréactifs ;
- Utiliser une protéine recombinante ayant des propriétés anti-inflammatoires et/ou immunomodulatrices, comme l'interleukine-10 recombinante ;
- Bloquer un mécanisme important de l'inflammation comme le recrutement de cellules pro-inflammatoires par des inhibiteurs des chémokines, des intégrines, comme le natalizumab (anticorps monoclonal anti-intégrine) ;
- Favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose pour éliminer les cellules autoréactives anormalement activées ;
- Induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination ;
- Inhiber spécifiquement une voie de signalisation intracellulaire liée à une kinase ou une phosphatase spécifique.

QUELLE EST LA STRUCTURE DE CES BIOMÉDICAMENTS ?

• Dans la plupart des cas, il s'agit véritablement de biomédicaments comme des anticorps monoclonaux « créés » pour être dirigés contre une cible spécifique (ex : Ac monoclonal anti-TNF).
• Parfois, il s'agit d'une molécule recombinante mimant les effets d'une cytokine (ex : IL10) ou d'un antagoniste naturel (ex : IL1 RA). Souvent, pour améliorer la biodisponibilité, la protéine de fusion comporte un « fragment » actif (ex : récepteur soluble du TNF) et des fragments « inertes » (ex : fragment Fc d'immunoglobulines). En fait, le terme « inerte » est impropre car les fragments Fc régulent la fixation cellulaire de ces protéines de fusion et modulent ainsi la biodisponibilité.
• Parfois, l'effet immunomodulateur est obtenu avec de petits peptides (ex : vaccination peptidique) ou par de petites molécules « chimiques » capables d'inhiber les voies de signalisation (ex : inhibiteur des tyrosine-kinases).
• Des stratégies plus complexes de thérapie cellulaire utilisant des vecteurs rétroviraux mimant des mécanismes d'inhibition cellulaire (ex : ARN interférant) sont aussi développées.

QUELS SONT LES AVANTAGES... LES LIMITES... ET LES INCONVÉNIENTS DE CES NOUVEAUX BIOMÉDICAMENTS ?

Les avantages... et les limites

Les biomédicaments... ne sont pas des molécules chimiques

Ces molécules « biologiques » ne sont plus « chimiques », ce qui explique que la plupart d'entre elles n'ont pas d'interférence avec d'autres médicaments et qu'elles ne subissent pas les modifications liées au métabolisme hépatique ou rénal [2]. Ce sont des avantages majeurs quand il s'agit de traiter des patients qui ont d'importantes comorbidités (atteintes viscérales) et qui prennent de nombreux traitements.

La demi-vie des biomédicaments est très variable selon les individus et difficile à mesurer (T1/2)

Ces molécules peuvent aussi avoir une demi-vie assez longue, en particulier quand la procédure de fabrication induit des modifications qui la prolongent. Ainsi, on peut coupler une protéine de fusion à des fragments d'immunoglobuloines (Fc) ou effectuer une pégylation (c'est-à-dire un couplage au polyéthylène glycol) qui peut allonger la T1/2. Cependant, ces molécules, qui sont souvent une immunoglobuline (Ig) – ou qui sont formées d'un fragment d'immunoglobuline – ont des comportements biologiques encore mal connus car elles dépendent de facteurs individuels que l'on mesure difficilement [2, 3]. Schématiquement, la demi-vie est dépendante ou non de son antigène.

1) La T1/2 est antigène-dépendante, c'est-à-dire corrélée à la concentration antigénique cellulaire. À titre d'exemple, il a été démontré que la quantité totale de molécules CD20 exprimée à la surface des lymphocytes B module la T1/2 du rituximab.

2) La T1/2 est aussi antigène-indépendante corrélée essentiellement à l'expression et l'affinité des récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines (FcγR) et à celle des récepteurs FCRn. Ces récepteurs cellulaires particuliers permettent la pénétration intracellulaire, puis la recirculation des Ig. Ce sont probablement ces facteurs qui expliquent que la T1/2 des Ig dépend de leur concentration sérique. Ainsi, la T1/2 des Ig est plus courte en cas d'hypergammaglobulinémie et plus longue en cas d'hypogammaglobulinémie.

Tous ces facteurs expliquent que la T1/2 de ces biomédicaments est très variable selon les individus. Ainsi, le rituximab a une T1/2 finale moyenne de 20 jours avec des variantes allant de 8,5 à 35 jours selon les individus. Ce problème de la variabilité individuelle de la T1/2 pourrait être résolu par une mesure des taux sériques, mais le dosage de ces molécules est particulièrement compliqué car elles ont des similitudes avec les protéines du patient (immunoglobulines) et surtout la fraction active peut être fixée à sa cible et être ainsi indosable, ou au contraire circuler sous la forme d'immuns complexes.

Des modifications de structure de ces biomédicaments peuvent leur donner des fonctions originales

Ces biomédicaments peuvent être modifiés à souhait pour leur donner une fonction thérapeutique spécifique. L'exemple du rituximab est

intéressant car son efficacité est corrélée à sa capacité de se fixer sur les récepteurs aux fragments des immunoglobulines Fc (FcγR) chez les sujets atteints de lymphome ou de lupus [4,5,6,7]. Il est donc possible de moduler l'affinité de cette fixation qui déterminera l'ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity), mais aussi d'essayer de faciliter les autres mécanismes de cytotoxicité. Ainsi, un anticorps monoclonal qui se fixe sur un antigène cellulaire n'est cytotoxique que s'il active le complément par un mécanisme appelé CDC (complément dépendant cytotoxicity). C'est le cas d'une IgG1, mais pas d'une IgG4. Le choix de l'isotype d'un anticorps monoclonal est une étape importante dans la construction de ces outils thérapeutiques.
En cancérologie, des exemples encore plus étonnants méritent d'être détaillés. Des constructions particulièrement originales sont proposées comme des anticorps monoclonaux tri-fonctionnels (Removab) [8]. Cet anticorps a un bras Fab capable de se fixer aux cellules tumorales (par l'antigène Epcam), un autre Fab fixant le CD3, ce qui permet d'activer les lymphocytes T anti-tumoraux et un fragment Fc qui se fixe et qui active les cellules « tueuses » (macrophages, cellules NK…) par le récepteur FcγRI et III.

Ces biomédicaments agissent sur une cible thérapeutique bien précise… mais les conséquences clinico-biologiques peuvent être multiples

Ces molécules vont agir sur une cible bien spécifique et donc, en théorie, avoir une action thérapeutique bien déterminée sans effets collatéraux aléatoires. En fait, la réalité n'est pas aussi simple. Par exemple, un anticorps monoclonal anti-TNF ne bloque que le TNFα… mais le TNF a lui-même de nombreuses actions cellulaires [8]. En effet, la fixation du TNF sur son récepteur induit l'activation d'un facteur de transcription important (NF-κB) qui régule l'expression de nombreux gènes. Ainsi, un anti-TNF a de multiples sites d'action, ce qui explique probablement son efficacité spectaculaire, mais probablement aussi certains effets indésirables. Ce mode d'action est très proche de celui des corticoïdes qui ont aussi une cible très spécifique qui est le récepteur cytosolique aux corticoïdes dont la translocation nucléaire va induire la répression et l'activation de nombreux gènes. En revanche, les anti-TNF n'ont que des conséquences « immunitaires » alors que les corticoïdes ont aussi des effets métaboliques qui expliquent de nombreux effets indésirables.

L'évaluation de la tolérance préclinique (chez l'animal) est difficile avec les biomédicaments

Les caractéristiques de ces molécules, construites spécifiquement pour neutraliser une cible « humaine », sont difficiles à évaluer en phase préclinique chez l'animal. L'évaluation des risques se fait souvent par spéculation en utilisant des modèles chez qui l'on a délété (souris KO) ou transfecté (souris transgénique) le gène de la molécule humaine présumée être une cible thérapeutique. Cette approche peut être très intéressante, mais elle donne généralement des renseignements très éloignés de ceux d'un inhibiteur thérapeutique. En effet, un modèle KO se caractérise par l'absence de toute activité protéique (car le gène a été délété), alors qu'une inhibition thérapeutique avec un anticorps monoclonal n'est souvent au mieux que de 60 %.

La structure de ces biomédicaments peut conditionner leur tolérance lors de leur administration à l'homme

Ces molécules ont parfois une structure dite chimérique. Cela signifie qu'elles sont constituées d'une partie d'origine murine (Fab) et d'une structure humaine (Fc). Par exemple, un anticorps monoclonal chimérique est formé d'un site anticorps (Fab) murin et d'une charpente (Fc) d'origine humaine [1, 2, 3]. Ces molécules chimériques exposent à un risque d'immunisation antichimérique qui peut être responsable de réactions allergiques et/ou d'une perte d'efficacité liée à l'apparition d'anticorps neutralisants. C'est pour cela que certains anticorps monoclonaux développés en thérapeutique sont totalement humains, produits par des méthodes de génie biologique sophistiquées. La nomenclature officielle permet de déduire la structure de la molécule concernée (tableau 2).

L'objectif principal de ces procédures d'humanisation est d'améliorer la tolérance en réduisant les phénomènes de xénoimmunisation. Cependant, même des molécules humanisées peuvent induire une immunisation. Ainsi, une protéine de fusion peut se caractériser par une structure conformationnelle qui peut être antigénique chez certains individus. Les anticorps « antibiomédicaments » induits peuvent n'avoir aucune conséquence, mais ils peuvent aussi être à l'origine de réactions « allergiques » et/ou d'une inhibition de la fonction du biomédicament.

Les inconvénients et les risques

La plupart des biomédicaments doivent s'administrer par voie sous-cutanée ou intraveineuse (Ac monoclonaux, protéines de fusion). Seuls les inhibiteurs des voies de signalisation s'administrent actuellement per os. Le rythme d'administration et la dose optimale sont souvent empiriques compte tenu des grandes variations interindividuelles de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité de ces molécules.

L'action ciblée de ces molécules « au cœur » de la réaction immunitaire est leur avantage, mais le « prix à payer » de cette inhibition spécifique doit être évalué. Globalement avec les principales stratégies anticytokiniques et anticellulaires (antilymphocytaires), les complications les plus redoutées sont les infections et les cancers (néoplasies solides et lymphomes). Pour l'illustrer, le meilleur exemple est celui des anti-TNF. L'expérience clinique est grande car ils sont utilisés depuis plus de six ans avec actuellement dans le monde une utilisation évaluée à plus de deux millions de patients/année. Il s'agit de l'expérience la plus importante dans le domaine de l'immunomodulation dépassant largement celle de l'immunosuppression post-greffe.

Que nous a appris cette large expérience ?

1) Il existe un risque infectieux avec les anti-TNF, comme avec toutes les molécules immunomodulatrices. Ce risque a été bien évalué. En pratique quotidienne, il s'agit surtout d'infections banales (pneumopathie, infection urinaire…), mais aussi d'infections sur matériel prothétique [9, 10, 11]. Cela doit inciter à une surveillance rigoureuse avec une bonne information préventive du médecin-traitant et du patient.

Les anti-TNF sont aussi responsables d'infections plus graves, en particulier d'infections opportunistes (pneumocystoses, aspergilloses, listérioses…), mais elles sont exceptionnelles. L'exemple de la tuberculose est un peu particulier car le risque est indiscutablement plus élevé sous anti-TNF, mais le niveau de risque dépend de l'endémie tuberculeuse du pays et des mesures de prophylaxie proposées [9, 10, 12]. Les mesures appliquées depuis quelques années en France (interrogatoire, radiographie thorax, IDR Tubertest®) ont certainement permis

de réduire le risque grâce au traitement prophylactique des tuberculoses latentes avant la mise sous anti-TNF. Reste à savoir si la stratégie actuelle, qui nécessite de traiter un nombre assez important de patients, est rentable (rapport bénéfice/risque) pour la prévention d'une infection qui est malgré tout curable dans la grande majorité des cas.

2) Le risque de cancer sous anti-TNF est encore débattu. Il existe un excès de cancers cutanés (hors mélanome), mais cela a été observé avec d'autres immunosuppresseurs (cyclosporine) et même avec les corticoïdes. Le risque d'autres cancers solides est beaucoup plus discutable. À ce jour, seule une étude randomisée évaluant l'étanercept dans la granulomatose de Wegener a mis en évidence un surrisque de cancers dans une situation un peu inhabituelle [13,14]. En effet, tous les patients de cette étude ayant développé un cancer ont été traités par cyclophosphamide en association avec l'étanercept. Néanmoins, il est possible qu'un anti-TNF puisse révéler un cancer latent ou favoriser la transformation d'une lésion prénéoplasique. Dans une méta-analyse récente colligeant les études de phase II/III avec l'infliximab et l'adalimumab, il a été démontré, pour une durée de traitement de 6 à 12 mois, un surrisque de cancers et surtout de lymphomes chez les patients traités par de fortes doses d'anti-TNF [11]. En revanche, les patients traités par des doses usuelles n'avaient pas de surrisque documentable.

Qu'en est-il de l'utilisation prolongée d'anti-TNF ?

Il est impossible de répondre pour l'instant, mais aucun registre n'a permis d'identifier de surrisque dans les populations de PR et de Crohn qui sont à ce jour les candidats principaux aux anti-TNF [15,16,17,18]. Même si l'ensemble de ces registres ne permettent pas d'avoir de certitude, ils suggèrent que le risque est faible dans les populations actuellement traitées après une durée d'exposition allant de quelques mois à quelques années.

LES BIOTHÉRAPIES D'AUJOURD'HUI

Les anti-TNF

L'expérience des anti-TNF est actuellement considérable avec plus d'un million de patients traités dans le monde. Il existe trois molécules commercialisées dont deux anticorps monoclonaux [infliximab (Rémicade®) et adalimumab (Humira®)] et un récepteur soluble [étanercept (Enbrel®)]. D'autres molécules sont en cours de développement (certolizumab…).

Quel est le mode d'action ?

Les trois anti-TNF inhibent l'effet du TNF en agissant selon la molécule avec une affinité et avidité variables pour le TNFα soluble et la forme membraneuse. Contrairement aux deux anticorps monoclonaux, l'étanercept agit aussi en inhibant l'effet de la lymphotoxine β.

Quelles sont leurs AMM ?

Ces molécules ont l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde, les arthrites juvéniles idiopathiques (étanercept), les spondylarthropathies, le psoriasis cutané et la maladie de Crohn [19, 20, 21, 22, 23]. D'autres indications « orphelines » sont en cours d'évaluation, en particulier les vascularites, les myosites, les uvéites, la sarcoïdose et l'amylose [19].

Quelle est leur efficacité ?

Ces molécules ont une efficacité souvent très brillante, mais quelle que soit la pathologie, il existe près de 10 % de non-répondeurs. Ces molécules ont l'avantage d'agir très vite, car elles possèdent un puissant effet anti-inflammatoire lié à leur mode d'action. Dans la polyarthrite rhumatoïde, elles ont aussi l'avantage de bloquer la destruction ostéoarticulaire. À ce jour, dans les grandes indications, il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les trois molécules anti-TNF. Néanmoins, le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et du récepteur soluble est différent. Cette différence pourrait être expliquée, par exemple, par une efficacité démontrée de l'infliximab et de l'adalimumab dans la maladie de Crohn et une inefficacité de l'étanercept.

Quels sont les risques ?

Les risques de ces molécules sont de mieux en mieux connus. Le risque le plus important est infectieux avec en particulier des infections opportunistes de type tuberculose. Il existe probablement une différence entre les molécules avec un risque un peu plus important de tuberculose avec les anticorps monoclonaux. Des réactions allergiques, parfois anaphylactiques, ont aussi été observées notamment avec l'infliximab, mais aussi avec les autres anti-TNF. Le risque néoplasique n'a pas été démontré, mais il existe un risque accru de cancers cutanés (non mélanomes) comme dans d'autres situations d'immunosuppression. Cependant en cas de lésions précancéreuses ou d'importants facteurs de risque néoplasiques, le risque d'un traitement au long cours n'est pas encore totalement connu [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].
Le risque de lymphome est un cas particulier car il existe dans la plupart des maladies inflammatoires (dont la polyarthrite rhumatoïde) un excès de lymphomes. Les autres effets indésirables comme l'insuffisance cardiaque, la démyélinisation, le risque d'autoimmunisation sont plus marginaux.
Ainsi, ces molécules anti-TNF ont été une véritable révolution dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires.

◗ Le rituximab (Mabthera®)

C'est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 spécifique de certains lymphocytes B. Cette molécule est utilisée dans les lymphomes B depuis 1997 avec plus de 900 000 patients traités dans le monde [7]. C'est la confirmation de l'importance des lymphocytes B dans les maladies autoimmunes qui a incité à utiliser ce traitement dans de nombreuses de ces affections avec une AMM dans la PR depuis 2006.

Quelle est l'AMM ?

Le rituximab a été évalué dans la polyarthrite rhumatoïde en monothérapie associée au Méthotrexate, en particulier chez les patients en échec ou intolérants aux anti-TNF [24, 25]. C'est dans cette indication que le rituximab a obtenu une AMM en 2006. Le rituximab a démontré une efficacité significative et structurale, mais n'a pas été comparé « face à face » à un anti-TNF. Cette molécule s'administre de façon séquentielle avec un traitement qui peut être répété, en cas

d'efficacité initiale, au plus tôt six mois après le traitement initial. Ce traitement est également en cours d'évaluation dans différentes autres affections autoimmunes, en particulier le lupus systémique, les cytopénies, les syndromes hémorragiques liés aux auto-anticorps, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les vascularites (en particulier la maladie de Wegener), les myosites, le syndrome de Goodpasture, les affections bulleuses autoimmunes, les neuropathies autoimmunes, la myasthénie, la sclérose en plaques et les cryoglobulinémies [26]. Des résultats préliminaires sont particulièrement intéressants dans la sclérose en plaques et certaines neuropathies autoimmunes.

Quel est le mode d'action ?

Le mode d'action du rituximab est original car il entraîne une destruction des lymphocytes B CD20 qui se traduit par une lymphopénie B quasi-systémique qui peut persister plusieurs mois.
Ce traitement n'élimine pas tous les lymphocytes B car le CD20 n'est pas présent à la surface de tous les lymphocytes. En particulier, les plasmocytes (producteurs d'anticorps), les cellules pré-B et certains lymphocytes B mémoires ne portent pas le CD20 et, en conséquence, ne sont pas éliminés par le rituximab. Cette lymphopénie B se traduit par une baisse des IgM (chez près de 25 % des sujets), notamment en cas de traitements répétés et, beaucoup plus rarement, par une baisse des IgG (chez près de 6 % des sujets), mais sans corrélation formelle avec une augmentation du risque infectieux. Globalement, le rituximab peut entraîner une réduction des taux d'auto-anticorps d'isotype IgM (FR IgM) et de certaines IgG comme les anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA) dans les vascularites et les IgG anti-ADN natifs dans le lupus [7]. En revanche, certains autres auto-anticorps comme les IgG anti-ENA (anti-Ro, anti-Sm, anti-RNP) ne baissent que rarement et/ou tardivement après des traitements répétés.

Quels sont les risques ?

La tolérance est bonne, comme l'atteste la très large expérience dans les hémopathies lymphoïdes depuis 1997. Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance (malaise, fièvre, frissons, céphalées, hypotension) lors des perfusions initiales dont la fréquence se réduit lors de retraitements. Exceptionnellement, il peut s'agir de réactions allergiques sévères dont la relation avec l'apparition d'anticorps anti-chimériques est possible sans être formellement établie.

Dans les maladies autoimmunes (lupus, Sjögren), il a été observé des maladies sériques qui peuvent mimer une intolérance à la perfusion. Le risque d'infection est faible sans risque d'infection opportuniste documenté, mais avec, dans les études, un risque d'infection sévère (essentiellement des pneumopathies et des infections sévères) supérieur aux comparateurs classiques. Des neutropénies de causes diverses ont été notées, mais elles semblent rares dans les maladies autoimmunes. Récemment, il a été décrit trois leucoencéphalites multifocales progressives (LEMP) qui sont des infections virales lentes (à virus JC) entraînant des lésions démyélinisantes. À ce jour, l'imputabilité du rituximab n'est pas démontrée car ces complications peuvent survenir dans toutes situations d'immunosuppression.
Ce médicament ouvre des perspectives très intéressantes dans le traitement des maladies autoimmunes, qu'elles soient indépendantes ou non directement du rôle pathogène d'auto-anticorps [27].

L'abatacept (Orencia®)

L'abatacept (Orencia®) est une molécule d'une nouvelle classe thérapeutique appelée « modulateurs des voies de costimulation ». La première AMM a été obtenue dans la PR en 2005 aux États-Unis.

Quel est le mode d'action ?

L'abatacept est un homodimère dont la structure élémentaire est une protéine de fusion composée de la portion extra-membranaire de CTLA-4 et du fragment Fc d'une IgG1 (ne fixant pas le complément). Cette molécule permet de réguler la voie de costimulation B7/CD28 qui est physiologiquement inhibée par le CTLA-4. L'effet est une activation, sans destruction cytotoxique des lymphocytes activés, en particulier des lymphocytes T autoréactifs mis en jeu dans les maladies autoimmunes. Cependant, l'inhibition de ce cosignal lymphocytaire T peut induire l'apoptose de ces lymphocytes [29].

Quelle est L'AMM ?

L'abatacept (Orencia®) a obtenu une AMM européenne en 2007 dans la PR modérée à sévère ayant résisté, ou en cas d'intolérance, à un traitement de fond dont au moins un anti-TNF. Cette molécule a démontré son efficacité symptomatique et structurale. Son efficacité symptomatique peut être considérée comme globalement compa-

rable aux anti-TNF. En effet, l'abatacept a été étudié chez des sujets atteints de PR ne répondant pas au Méthotrexate comparés à l'effet de l'infliximab ou d'un placebo. À six mois, l'efficacité symptomatique de l'abatacept et de l'infliximab est comparable, avec un profil de tolérance (risque infectieux) en faveur de l'abatacept. Cette molécule s'administre mensuellement par voie intraveineuse en association au Méthotrexate.
D'autres indications que la PR sont en cours d'évaluation, en particulier l'arthrite chronique juvénile et le lupus.

Quels sont les risques ?

La tolérance est globalement bonne avec un surrisque infectieux documenté, mais sans augmentation du nombre d'infections opportunistes, notamment de tuberculose. Il existe potentiellement un risque de réactivation virale (herpes simplex) comme avec les anti-TNF. Les seuls autres effets observés plus fréquemment qu'avec le placebo, sont les céphalées et le risque d'intolérance à la perfusion qui s'expliquent par l'immunogénécité de la molécule. Cependant, les anticorps anti-abatacept qui peuvent être détectés ne sont pas corrélés formellement avec ces phénomènes d'intolérance ou avec une éventuelle perte d'efficacité. Les études n'ont pas mis en évidence de risque plus élevé de cancer ou de lymphome, mais une procédure de surveillance particulière a été mise en place pour évaluer ce risque, notamment pour les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures, du sein et des lymphomes.

◗ L'inhibiteur de l'IL-1 ou IL-1-Ra (Anakinra©)

Il s'agit d'un antagoniste naturel recombinant de l'IL-1 appelé IL-1 Ra.

Quelle est l'AMM ?

L'anakinra (Kineret®) est une IL-1-Ra humaine recombinante qui a l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette molécule est efficace et son efficacité symptomatique est inférieure à celle des anti-TNF, ce qui explique qu'elle est assez peu utilisée. D'autres indications hors AMM sont possibles en particulier la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant et certaines fièvres périodiques héréditaires, en particulier le CINCA (chronic infantile neurological particular cutaneous syndrome) [27, 28].

Quels sont les risques ?

Le problème principal de cette molécule qui s'injecte quotidiennement par voie sous-cutanée est une intolérance au point d'injection (chez plus de 60 % des patients). Le risque le plus sévère est l'infection, mais il n'y a pas, comme avec les anti-TNF, d'excès de tuberculose ou d'infection opportuniste. Il n'y a pas de risque documenté de cancer et de lymphome. Les cytopénies sont possibles, mais assez rares.

LES BIOTHÉRAPIES DU FUTUR (figure 2)

De nouveaux inhibiteurs des lymphocytes B

De nouvelles molécules anti-lymphocytes B sont en cours de développement, stimulées par l'efficacité du rituximab dans les maladies autoimmunes. Parmi ces molécules anti-B, deux pistes essentielles se dégagent :

• Des molécules inhibitrices d'une cytokine importante appelée BAFF sont en cours de développement. BAFF est une cytokine majeure des lymphocytes B autoréactifs permettant leur prolifération et leur survie. Des anticorps monoclonaux anti-BAFF (belimumab), des récepteurs solubles, comme TACI-Fc (qui est une protéine de fusion combinant le récepteur TACI et un fragment d'immunoglobuline, atacicept) [30,31,32] sont en cours d'évaluation.

• D'autres monoclonaux dirigés contre d'autres cibles antigéniques des lymphocytes B, en particulier le CD22, CD52, sont aussi en cours de développement dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus [33,34].

De nouveaux inhibiteurs cytokiniques

D'autres inhibiteurs cytokiniques sont en cours d'évaluation. Un des plus intéressants est un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 6 (tocilizumab) qui a déjà démontré une efficacité extrêmement intéressante dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique [35, 36]. Cette molécule pourra également avoir d'autres bénéfices dans certaines maladies inflammatoires, comme la maladie de Still, mais cela reste à évaluer.

Des molécules destinées à inhiber le recrutement des cellules pro-inflammatoires ont été développées. Pour l'instant, les anticorps monoclonaux ou les protéines de fusion dirigés contre les chémokines et leurs récepteurs n'ont pas permis de démontrer leur efficacité. En revanche, un anticorps monoclonal anti-intégrine (natalizumab) avait laissé espérer une efficacité spectaculaire dans la maladie de Crohn et surtout la sclérose en plaques. Le développement de cette molécule très intéressante a été freiné brutalement en raison de l'apparition de leucoencéphalopathies (LEMP) mortelles chez plusieurs patients [37,38,39].

Des inhibiteurs des lymphocytes T

Malgré l'engouement pour les lymphocytes B, des molécules dirigées contre les lymphocytes T sont développées. L'un des meilleurs exemples est probablement un anticorps monoclonal anti-CD3 dont l'efficacité prometteuse pourrait modifier la prise en charge du diabète insulino-dépendant [40].

Des inhibiteurs des voies de signalisation

Une stratégie thérapeutique qui a fait naître beaucoup d'espoir est l'utilisation de petites molécules inhibitrices des voies de signalisation intracellulaires, en particulier des facteurs de transcription NF-κB et des MAP-kinases [41,42,43]. Par analogie au rejet d'allogreffe d'organe, des inhibiteurs des voies de signalisation pourraient être évalués, comme le CP 669-550 qui est un inhibiteur de Janus-kinase 3 (JAK 3) par voie orale [44]. Les premières évaluations de ces inhibiteurs dans la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas permis de confirmer ces espoirs. En revanche, récemment, un inhibiteur de la PI3Kγ (phosphatidylinositol-3'-kinaseγ) a démontré une efficacité extrêmement convaincante dans un modèle d'arthrite destructrice. Cette stratégie thérapeutique pourrait être développée dans d'autres maladies, en particulier le lupus [45,46].

Un autre exemple de ces petites molécules modulatrices sont les inhibiteurs des tyrosine-kinase. L'exemple le plus spectaculaire est l'imatinib mesylate qui est un inhibiteur d'une tyrosine-kinase induite par la translocation (bcr-Alb) caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Ce médicament qui a bouleversé la prise en charge

de la LMC peut également bloquer l'action de facteurs de croissance (c-kit, PDGF). Ainsi, cette molécule et des inhibiteurs apparentés sont en cours d'évaluation dans des affections non néoplasiques (mastocytose, syndrome hyperéosinophilique) et en particulier dans la PR [47].

Des immunomodulateurs originaux

Des stratégies d'immunothérapie encore plus audacieuses peuvent être envisagées. Quelques exemples particulièrement intéressants peuvent être cités :

• La modulation des récepteurs Fcγ-RIIB : la modulation du Fcγ-RIIB est une piste très intéressante car ce récepteur exprimé par les lymphocytes B est capable de capter les immunoglobulines par leur fragment Fc. Cette fixation transmet alors un signal inhibiteur qui bloque la transformation de ces lymphocytes en plasmocytes autoréactifs sécréteurs d'auto-anticorps [48]. Dans des études préliminaires, la modulation du Fcγ-RIIB aurait un effet thérapeutique très intéressant dans le lupus.

• La « vaccination » peptidique : l'utilisation de peptides antigéniques pourrait induire, à la manière d'une vaccination, une stimulation de la régulation immunitaire. Ces peptides pourraient agir en stimulant une population de lymphocytes très originale appelée lymphocytes T régulateurs (LT reg) qui ont comme fonction d'inhiber les lymphocytes T autoréactifs. Cette population de lymphocytes T régulateurs qui est déficiente dans les maladies autoimmunes pourrait être stimulée, à condition que cela n'ait pas de conséquence, notamment néoplasique [49,50,51,52].

• Les apomodulateurs : les modulateurs de la survie cellulaire sont une option thérapeutique originale appelée apomodulation. Cette stratégie peut être envisagée par exemple dans le lupus. L'objectif pourrait être d'induire l'apoptose des lymphocytes T autoréactifs par différentes méthodes, notamment par la transfection du gène Fas ligand comme cela a été réalisé dans d'autres modèles de maladies auto-immunes [53]. Expérimentalement, il a été démontré que la transfection de Fas Ligand à des souris MRL/gld (déficit en Fas Ligand) corrige l'accumulation lymphocytaire et réduit l'hypergammaglobulinémie [54]. Ces stratégies d'apomodulation ont trouvé récemment une application très originale dans un modèle d'arthrite (arthrite au collagène). Un système de transfection du gène TRAIL (TNF-related

apoptosis-induced ligand) par un adénovirus à des cellules dendritiques (CD) permet d'induire l'apoptose des LT arthritogènes [55].
Récemment, il a aussi été démontré l'efficacité d'un inhibiteur de COX-2 (Célécoxib) capable d'induire spécifiquement l'apoptose des LT autoréactifs en induisant l'activation de la voie Fas et en réduisant l'expression de molécules de survie C-FLIP. Cette observation très intéressante ouvre différentes perspectives thérapeutiques nouvelles [56].
Dans un modèle murin (souris NZB/w), la combinaison d'acide mycophénolique (Cellcept ®) et d'un inhibiteur spécifique de COX-2 a permis d'améliorer les lésions rénales histologiques et biologiques (protéinurie) [57].

Il y a peut-être encore plus simple…
• La CRP… un immunomodulateur : il a été démontré récemment dans un modèle de souris lupique (MRL/Lp) qu'une simple injection de C-reactive protéine avait un effet thérapeutique spectaculaire avec une amélioration de la survie et une régression de la protéinurie, des adénopathies et du taux d'anti-ADN natif. Affaire à suivre… [58].
• L'effet anti-complément de l'héparine : pourquoi ne pas utiliser de bons vieux médicaments comme l'héparine pour traiter efficacement le syndrome des antiphospholipides (SAPL) ?… Cet anticoagulant exerce aussi un effet immunomodulateur très particulier et bénéfique dans le SAPL. Il agit en inhibant l'activation du complément qui est un acteur majeur des complications thrombotiques et obstétricales de ce syndrome [59].

CONCLUSION

Ces nouvelles molécules immunomodulatrices sont passionnantes et l'avenir va se faire schématiquement dans cinq directions :
• le développement de nouveaux outils biotechnologiques devrait tenir compte des caractéristiques individuelles et cela afin de permettre de nouvelles modalités d'administration en prolongeant la demi-vie ou en utilisant des vectorisations originales mimant des mécanismes de défense physiologique comme l'ARN-interférant.
• La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques sera une étape importante car il faudra dans chaque maladie connaître la cible la plus pertinente. Il sera même envisageable d'agir sur plusieurs sites théra-

peutiques simultanément ou successivement afin d'enrayer le plus profondément la maladie.

• La recherche de nouvelles indications sera une évolution nécessaire. Cependant, chaque nouvelle indication nécessitera une validation rigoureuse car les spéculations expérimentales ne résistent pas toujours à l'épreuve clinique. Ainsi, malgré les arguments théoriques très séduisants, il a été démontré récemment dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire que les anti-TNF n'avaient pas véritablement un intérêt clinique.

• L'évaluation de la tolérance en cas de traitement prolongé ou répété sera un enjeu majeur car il est indispensable de définir le rapport bénéfice/risque de ces nouveaux médicaments. Le risque de cancers solides et de lymphomes doit être évalué avec précision, en particulier en cas de traitement prolongé ou d'association avec d'autres immunosuppresseurs.

• L'évaluation des stratégies thérapeutiques est aussi une des questions essentielles. L'enjeu des prochaines années sera d'optimiser la stratégie d'utilisation de ces traitements en déterminant s'il y a intérêt à « frapper fort » d'emblée pour rechercher le plus vite possible une rémission complète, puis de savoir s'il est utile de proposer un traitement continu ou un traitement séquentiel.

Les progrès de l'immunothérapie sont fantastiques, mais le travail qui reste à réaliser est gigantesque car il va falloir déterminer maintenant le bon traitement pour le bon patient au bon moment de sa maladie. Le nombre de paramètres susceptibles de varier rend l'équation complexe à résoudre. Cette aventure de l'immunothérapie est l'un des exemples les plus spectaculaires de l'incroyable aventure médicale de notre époque.

Tableau 1 : « L'histoire des immunosuppresseurs, de la Préhistoire à la révolution des biothérapies

La Préhistoire

- La radiothérapie hémicorporéelle
- Le draînage du canal thoracique

Le Moyen-Age

- Les « grands » immuno-suppresseurs : Chlorambucil, Azathioprine, Cyclophosphamide, Méthotrexate

1492 de l'immunothérapie

- Les corticoïdes

La Renaissance

- Les nouveaux immuno-suppresseurs : léflunomide, Cyclosporine, Acide mycophénolique

La révolution des biothérapies

- Les anticytokines : anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6
- Les anti-« cellules » : rituximab, abatacept
- Les inhibiteurs des tyrosines kinases : Imatinib mesylate

Demain

- La stimulation des LT-reg
- Les aphérèses spécifiques
- L'inhibition ciblée d'une molécule intracellulaire
- L'immunomodulation ciblée

Tableau 2 : La nomenclature des biomédicaments

Ac monoclonaux (mab)

- **ximab** : Ac monoclonal chimérique
  Ex : infliximab : Ac monoclonal anti-TNF
- **zumab** : Ac monoclonal humanisé
  Ex : natalizumab : Ac monoclonal humain anti-α4-intégrine
- **mumab** : Ac monoclonal totalement humain
  Ex : adalimumab : Ac monoclonal anti-TNF

Protéines de fusion (cept)

- **cept**
  Ex : étanercept (récepteur soluble du TNF de type 1 couplé à une IgG1 humaine
  Ex : abatacept (molécule de costimulation (CTLA4) couplée à une IgG1 humaine
  Ex : alefacept (LFA3 couplé à un fragment Fc d'IgG)

Le suffixe de la molécule caractérise la molécule.
- les Ac monoclonaux se finissent par ximab, zumab ou mumab… mab signifie anticorps monoclonal
- les protéines de fusion se finissent par cept

Tableau 3 : Caractéristiques des Ac monoclonaux et des protéines de fusion utilisés en thérapeutique dans les IMID (Immune-mediated-inflammatory-diseases)

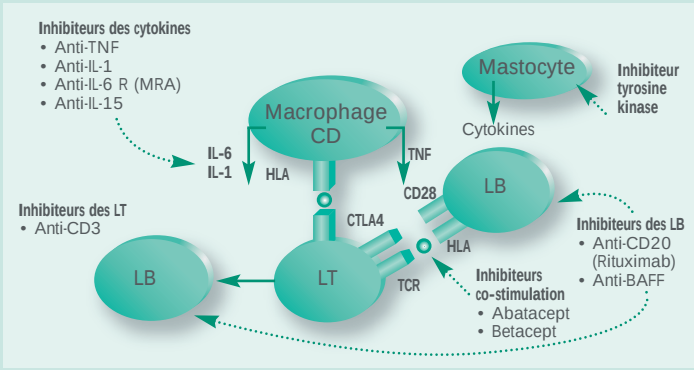
Molécule	Nom commercial	Cible	Indications
Abatacept	Orencia®	CTLA-4	PR
Abciximab	Reopro®	CD41-(GPIIbIIIa)	Ischémie cardiaque
Adalimumab	Humira®	TNFα	PR, rhumatisme psoriasique
Alefacet	Amevive®	CD2	Psoriasis
Alemtuzumab	MabCampath®, Campath®	CD52	Leucémie, leuphoblastique aiguë
Atacicept	NP	TACI	PR, lupus
Basiliximab	Simulect®	CD25	Rejet de greffe
Belimumab	NP	BAFF	PR, lupus
Benvacizumab	Avastin®	VEGF	Oncologie
Certolizumab	NP	TNFα	PR, Crohn
Cetuximab	Erbitux®	ErbB1	Cancer du côlon
Daclizumab	Zenapax®	CD25	Rejet de greffe
Edrecolomab	Panorex®	EpCAM	Oncologie
Epratuzumab	NP	CD22	Lupus
Etanercept	Enbrel®	TNFα / lymphotoxine	PR, SA, rhumatisme psoriasique, psoriasis, AJI
Fontalizumab	NP	IFNγ	Crohn
Gemtuzumab	MyloTarg®	CD33	Leucémie myéloblas tique aiguë
Ibritumomab (90Y/111In)	Zevalin®	CD20	Lymphomes
Infliximab	Rémicade®	TNFα	Crohn, PR, SA, rhumatisme psoriasique
Muronomab	Orthoclone OKT3®	CD3	Rejet de greffe

TABLEAU 3 : SUITE

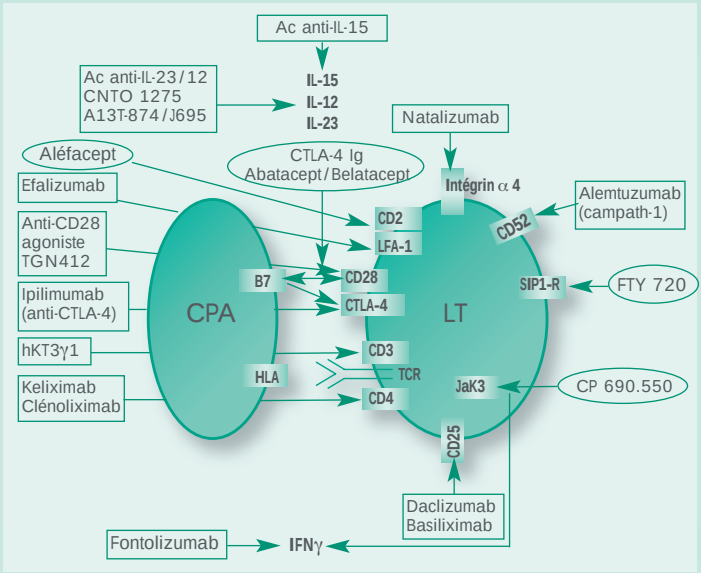
Molécule	Nom commercial	Cible	Indications
Ocrelizumab	NP	CD20	PR
Oftamumab	NP	CD20	PR
Omalizumab	Xolair®	IgE	Asthme
Palivizumab	Synagis®	Virus syncitial respiratoire	Infection virale
Rituximab	Mabthera®, Rituxan®	CD20	Lymphome non-hodgkinien, PR
Tocilizumab	NP	IL6R	PR, maladie de Still
Tositumomab (I 131)	Bexxar®	CD20	Oncologie
Trastuzumab	Herceptin®	ErbB2	Cancer du sein
Visilizumab	NP	CD3	Rectocolite

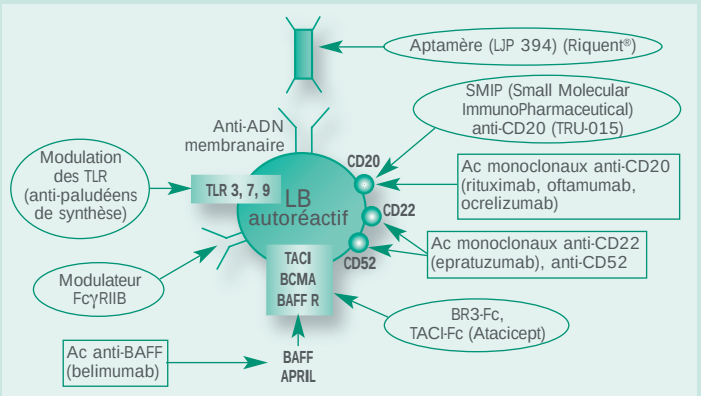
PR : polyarthrite rhumatoïde
SA : spondylarthrite ankylosante
AJI : arthrite juvénile idiopathique

FIGURE 1 : LES CIBLES DES BIOMÉDICAMENTS IMMUNOMODULATEURS (AC MONOCLONAUX OU PROTÉINES DE FUSION)



FIGURES 2 ET 3 : LES PRINCIPALES MOLÉCULES DIRIGÉES CONTRE LES LYMPHOCYTES B UTILISÉS DANS LES IMID (IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY-DISEASES)





Les anticorps monoclonaux sont encadrés ; les autres molécules (protéines de fusion…) sont dans un cercle.

Références bibliographiques

1. Teillaud J. Engineering of monoclonal antibodies and antibody-bades fusion proteins : successes and challenges. Exp Opin Biol Ther 2005 ;5 (suppl 1) :S15.
2. Watier H. Variability factors in the response to recombinant antibodies and IgG Fc-containing fusion proteins. Exp Opin Biol Ther 2005 ;5 (suppl 1) :S29.
3. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. Exp Opin Biol Ther 2005 ; 5 (suppl 1) : S37.
4. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P et al. Therapeutic activity of humanized anti CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgamRIIIa gene. Blood 2002 ;99 :754-8.
6. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J et al. The relationship of FcgammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003 ;48 :455-9.
7. Sibilia J, Sordet C. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. Rev Med Interne 2005 ;26 :485-500.
8. Ruf P, Lindhofer H. Induction of a long-lasting antitumor immunity by a trifunctional bispecific antibody. Blood. 2001;98:2526-34.
9. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP ;British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006 ;54 :2368-76.
10. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha-antagonists. Medicine (Baltimore) 2005 ;84 :291-302.
11. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85. Review. Erratum in: JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2482.
12. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, Baron G, Lemann M, Puechal X, Breban M, Berenbaum F, Delchier JC, Flipo RM, Dautzenberg B, Salmon D, Humbert M, Emilie D ; the RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. Arthritis Res Ther 2006 ;8 :R114.
13. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET° Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005 ;352 :351-61.

14. Stone JH, Holbrook JT, Marriott A, Tibbs AK, Sejismunoo LP, Min YI et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. Arthritis Rheum 2006 ; 54 :1608-18.
15. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz J, Avorn J et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006 ; 54 :2757-64.
16. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis : lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonist. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 :1414-20.
17. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 :1421-6.
18. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American gastroenterological association institute. Technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2006 ; 130 :940-87.
19. Sibilia J. Les nouvelles indications des inhibiteurs du TNFα : certitudes, perspectives et déceptions. Concours Med 2003 ; 1 (suppl rhumatologie) : 13-18.
20. Tobin AM, Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis Biodrugs 2005 ; 19 :45-57.
21. Golblatt F, Isenberg DA. New therapies for rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2005 ; 140:195-204.
22. Reveille JD, Aenett FC. Spondylarthritis : update or pathogenesis and managment. Am J Med 2005;118:592-603.
23. Lamprecht P. TNF alpha inhibitors in systemic vasulitides and connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2005 ; 4:28-34.
24. Edwards Jc, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2004; 350:2572-81.
25. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006; 54:2793-2806.
26. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X for the Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2005;64:913-920.
27. Waugh J, Perry CM. Anakinra : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Biodrugs 2005 ; 19 :189-202.

28. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. J Exp Med 2005;201 :1355-9.
29. Kremer Jm, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S Et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4-Ig. N Engl J Med 2003;349:1907-15.
30. Carter RH. A role for BlyS in tissue inflammation ? Arthritis Rheum 2003;48:882-5.
31. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RM, Halpern WG et al. Generation and characterization of LymphomaStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. Arthritids Rheum 2003;48 :3253-65.
32. Mackay F, Sierro F, Grey ST, Gordon TP. The BAFF/APRIL system :an important player in systemic rheumatic diseases. Curr Dir Autoimmun 2005;8 :243-65.
33. Kauffman J, Wegener WA, Horpick JD, Qidwai M, Ding C, Elmera M et al. Pilot clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy in systemic lupus erythematous. Ann Rheum Dis 2004;63 (suppl) :237 (abst Thu 0443).
34. Sibilia J, Sordet C. Immunothérapies du lupus systémique : innovations et perspectives. Joint Bone Spine 2006 (in press).
35. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004 ; 50:1761-9.
36. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balin G et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukine-6 receptor antagonist. Tocilizumab in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum 2006 ; 54 :2817-2829.
37. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. New Engl J Med 2003 ;348 :15-23.
38. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natizumab. N Engl J Med 2005;353:375-81.
39. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizymab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 2005;353:369-74.
40. Keymeulen B, Vandermeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, DePauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;352:2598-608.
41. Steinmann RM, Mellman I. Immunotherapy : bewitched, bothered and bewildered no more. Science 2004;305:197-200.

42. Korb A, Tohidast-Akrad M, Cetin E, Axmann R, Smolen J, Schett JG. Differential tissue expression and activation of p38 MAPK α, β, γ and δ isoform in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54 :2745-56.

43. Schopf L, Savinainen A, Anderson K, Kujawa J, Dupont M, Silva M et al. IKKβ inhibitor protects against bone and cartilage destruction in a rat model of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54 :3163-73.

44. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science 2003; 302 :875-8.

45. Camps M, Ruckle T, Ji H et al. Blockade of PI3Kγ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. Nat Med 2005;11 :936-43.

46. Barber DF, Bartolome A, Hernandez C et al. PI3Kγ inhibition blocks glomerulonephritis and extends lifespan in a mouse model of systemic lupus. Nat Med 2005; 11 :933-5.

47. Paniagua RT, Sharpe O, Ho P, Chan S, Chang A, Higgins JP et al. Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. J Clin Invest 2006;116:2633-42.

48. McGaha TL, Sorrentino B, Ravetch JV. Restoration of tolerance in lupus by targeted inhibitory receptor expression. Science 2004;307:590-93.

49. Monneaux F, Hoebeke J, Sordet C, Nonn C, Briand Jp, Maillere B, Sibilia J, Muller S. Selective modulation of CD4+ T cells from lupus patients by a promiscuous, protective peptide analog. J Immunol 2005;175 : 5839-47.

50. Kalsi JK, Grossman J, Kim J, Sieling P, Gjertson DW, Reed EF, Ebling FM, Linker-Israeli M, Hahn B. Peptides from antibodies to DNA elicit cytokine release from peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: relation of cytokine pattern to disease duration. Lupus 2004;13 :490-00.

51. Sharabi A, Zinger H, Zborowsky M, Sthoeger ZM, Mozes E. A peptide based on the complementarity-determining region 1 of an autoantibody ameliorates lupus by up-regulating CD4+CD25+ cells and TGF-β. PNAS 2006; 103 :8810-8815.

52. Hahn B, Singh RP, Lacava A, Ebling FM. Tolerogenic treatment of lupus mice with consensus peptide induces Foxp3-expressing, apoptosis-resistant, TGFβ-secreting CD8+ T cell suppressors. J Immunol2005;175 :7728-37.

53. Fleck M, Zhang HG, Kern ER, Hsu HC, Muller-Laden R, Mountz JD. Treatment of chronic sialadenitis in a murin model of Sjögren's syndrome by local Fas L gene transfer. Arthritis Rheum 2001;44 :964-73.

54. Hong NM, Masuko-Hongo K, Sasakawa H, Kato T, Shirai T, Okumura K et al. Amelioration of lymphoid hyperplasia and hypergammaglobulinemia in lupus-prone mice (gld) by Fas-ligand gene transfer. J Auto-immun 1998;11 :301-7.

55. Liu Z, Xu X, Hsu HC, Tousson A, Yang PA, Wu Q et al. CII-DC-Ad TRAIL cell gene therapy inhibits infiltration of CII-reactive T cells and CII-induced arthritis. J Clin Invest 1996 ;98 : 1107-13.

56. Xu L, Zhang L , Yi Y et al. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by upregulating COX-2. Nat Med 2004 ;10 :411-5.

57. Zoja C, Benigni A, Noris M, Corna D, Casiraghi F, Pagnoncelli M et al. Mycophenolate mofetil combined with a cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates murine lupus nephritis. Kidney Int 2001 ;60 :653-63.

58. Rodriguez W, Mold C, Marnell LL, Hutt J, Silverman GJ, Tran D, Du Clos TW. Prevention and reversal of nephritis in MRL/lpr mice with a single injection of C-reactive protein. Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):325-35.

59. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med 2004 ;10 :1222-6.

7. Traitements médicamenteux de l'inflammation et des douleurs inflammatoires

Philippe Bertin, Pascale Vergne-Salle

La prise en charge médicamenteuse des douleurs inflammatoires est indissociable de celle de l'inflammation dans sa globalité.
C'est pourquoi cette prise en charge repose essentiellement sur la prescription des anti-inflammatoires, qu'ils soient non stéroïdiens ou stéroïdiens. Il est néanmoins habituel de leur associer des antalgiques périphériques ou centraux n'ayant pas d'action anti-inflammatoire dans le cadre d'une approche multimodale de la douleur. Il faut enfin savoir que le recours au traitement immuno-modulateur (traitement de fond), dont les biothérapies abordées au chapitre précédent, permet une amélioration progressive de l'inflammation dans sa globalité et, de ce fait, des douleurs inflammatoires, sur le long terme.

Les antalgiques non anti-inflammatoires

Les antalgiques sont classiquement représentés par le schéma de l'OMS des paliers I, II et III, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-inflammatoires stéroïdiens apparaissant alors comme co-analgésiques.
Le paradoxe, dans le cadre du traitement des douleurs inflammatoires, est l'inversion des rôles entre les antalgiques non anti-inflammatoires et les antalgiques anti-inflammatoires. Même s'il n'existe pas de preuve scientifique, l'usage consacre l'utilisation préférentielle des AINS et des corticoïdes, reléguant ainsi le rôle des antalgiques non anti-inflammatoires au second plan.
Lorsque les AINS et/ou les corticoïdes ne suffisent pas à soulager une

douleur inflammatoire, le prescripteur associe un antalgique non anti-inflammatoire, qu'il s'agisse du paracétamol, des opioïdes faibles, des opioïdes forts (tableau 1).

TABLEAU 1 : ANTALGIQUES SELON LA CLASSIFICATION DE L'OMS

Niveau I : Antalgiques non opiacés	
• Paracétamol	Douleurs faibles à modérées
Niveau II : Antalgiques opiacés faibles	
(agonistes purs) • Codéine • Dextropropoxyphène • Tramadol	Douleurs intenses ou non contrôlées par un antalgique de niveau I
Niveau III : Antalgiques opioïdes forts	
(agonistes - antagonistes) • Buprénorphine • Nalbuphine *(agonistes purs)* • Chlorhydrate de morphine • Sulfate de morphine • Fentanyl • Oxycodone • Hydromorphone	Douleurs très intenses non contrôlées par un antalgique de niveau II

L'objet de ce texte n'est pas de développer l'utilisation de l'ensemble des antalgiques. Il est néanmoins intéressant d'apporter une précision concernant la morphine. L'hyper-expression des récepteurs opioïdes µ est démontrée à la fois au niveau central et périphérique au cours de l'inflammation. Des arguments récents confirment l'hyper-expression des récepteurs µ périphériques dans la douleur associée à l'inflammation aiguë et suggèrent le rôle des récepteurs µ cérébraux dans l'apparition de l'œdème associé à l'inflammation [1]. Pendant le processus inflammatoire, une augmentation du transport axonal des récepteurs opioïdes et une expression à la hausse de ces mêmes récepteurs sont observées au niveau des terminaisons nerveuses périphériques des

neurones afférents primaires. Par ailleurs, les ligands opioïdes endogènes sont présents au niveau des cellules immunitaires du tissu inflammatoire local. Lors de la libération de cytokines, les peptides opioïdes endogènes peuvent être libérés localement et être analgésiques. Les récepteurs opioïdes situés sur les cellules immunitaires peuvent supprimer l'activité des lymphocytes et également inhiber la synthèse ou la libération de cytokines. Les opioïdes forts auraient donc un intérêt dans l'inflammation et notamment dans la douleur inflammatoire. Il a d'ailleurs été démontré l'effet antalgique d'injection intra-articulaire de morphine ou d'autres opioïdes [2]. Si le propos n'est pas, bien évidemment, de démontrer que le recours aux opioïdes est le traitement des douleurs inflammatoires, il est néanmoins de souligner que le recours aux opioïdes, notamment aux opioïdes forts, n'est pas illogique dans les douleurs inflammatoires, bien au contraire puisque certaines données scientifiques en soulignent l'intérêt.

En marge de ces thérapeutiques d'efficacité consacrée par les études scientifiques, une forte utilisation de la phytothérapie et particulièrement de l'harpagophytum pour lutter contre les douleurs rhumatologiques inflammatoires doit nous faire poser la question de l'intérêt de ce traitement. Une revue récente de la littérature n'exclut pas le rôle antalgique possible de l'harpagophytum mais souligne néanmoins la nécessité d'une expertise scientifique rigoureuse. Cette prescription semble plutôt relever d'un « effet mode » que d'un réel intérêt médical.

Lorsque les AINS et/ou les corticoïdes ne sont pas suffisamment efficaces, le clinicien ne doit pas hésiter à recourir aux antalgiques non anti-inflammatoires, y compris aux opioïdes forts, comme ceci a déjà été souligné dans les recommandations de Limoges concernant l'utilisation des antalgiques morphiniques en rhumatologie [3] et dans l'ouvrage « Utilisation de la morphine dans les douleurs aiguës » [4] édité par l'Institut UPSA de la Douleur.

EFFETS ANTI-DOULEUR INFLAMMATOIRE DES IMMUNO-MODULATEURS

C'est grâce aux immuno-modulateurs, appelés aussi anti-inflammatoires spécifiques d'action lente ou médicaments rhumatismaux d'action lente, ou traitement de fond, ou encore en anglais « slow acting drugs », que d'immenses progrès ont été faits dans l'approche thérapeutique globale des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires. Qu'il s'agisse de la sulfasalazine (Salazopyrine), du méthotrexate, du léflunomide ou encore plus récemment des biothérapies (anti-TNF Alpha, Rituximab, Abatacept…), toutes ces molécules ont pour but d'améliorer la symptomatologie clinique du patient, sa qualité de vie, mais aussi d'avoir un effet structuro-modulateur. Le propos de ce texte n'est pas de détailler tous les effets de tous ces immuno-modulateurs mais de souligner qu'ils ont tous une action antalgique. L'amélioration clinique des patients souffrant de maladie auto-immune, traités par ces médicaments, est évaluée par des indices composites, tels le DAS 28 ou l'ACR 20, 50 ou 70. Ces indices font une place particulière à la douleur inflammatoire qui est évaluée soit directement, soit indirectement par le compte du nombre d'articulations douloureuses.

Le traitement spécifique des douleurs inflammatoires ne repose pas exclusivement sur l'utilisation des immuno-modulateurs mais le recours à ces thérapeutiques sur le long terme permet de voir, du fait de l'action anti-inflammatoire intrinsèque, la douleur inflammatoire diminuer et le recours aux AINS et/ou aux corticoïdes devenir moindre.

L'intérêt des biothérapies dans les maladies systémiques et dans l'immuno-modulation est détaillé dans le chapitre précédent. Il est néanmoins intéressant de souligner une voie de recherche actuelle sur l'impact direct des biothérapies sur la douleur. Plusieurs études suggèrent que l'infliximab par voie intra-veineuse pourrait être d'une certaine utilité dans les douleurs sciatiques par hernie discale. Une étude récente [5] ne confirme pas ce fait, mais souligne néanmoins l'intérêt qu'il y aurait à utiliser l'infliximab dans les pathologies douloureuses lombo-radiculaires avec une anomalie vertébrale de type « MODIC » (aspect inflammatoire des plateaux vertébraux). Tout comme dans le domaine des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire, il reste donc certainement des connaissances

à approfondir concernant le rôle éventuel spécifique des biothérapies dans les douleurs inflammatoires.
En résumé, le recours aux immuno-modulateurs dans la prise en charge globale des pathologies inflammatoires auto-immunes a pour objectif principal de réduire l'inflammation et ses effets délétères, dont la douleur inflammatoire.

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET LA DOULEUR INFLAMMATOIRE

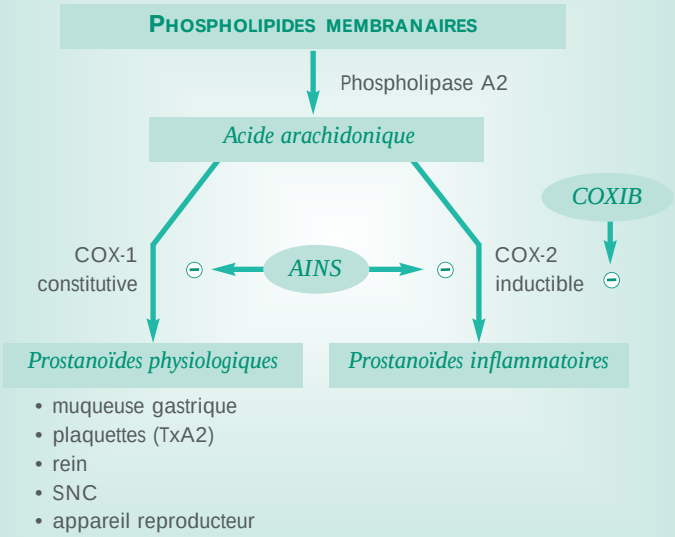
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment la classe thérapeutique la plus prescrite au monde, du fait de leur grande efficacité tant sur l'inflammation que sur la douleur en elle-même. Ils sont utilisés dans tous types de douleurs inflammatoires qu'elles soient aiguës ou chroniques. Dans certaines situations cliniques, ils sont tellement efficaces qu'ils servent de test diagnostique, comme par exemple au cours des arthropathies microcristallines ou de la spondylarthrite ankylosante.

Mécanismes d'action

Le principal mécanisme d'action des AINS passe par une diminution de la synthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) enzyme clef de la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases nommées COX-1 et COX-2. La COX-1 est une enzyme exprimée de façon constitutive dans la plupart des tissus. Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines nécessaires au maintien des fonctions physiologiques (notamment les prostaglandines intervenant dans la protection de la muqueuse gastrique, les fonctions plaquettaires et dans le maintien du débit de filtration glomérulaire). Son activité n'est que peu affectée par les stimuli inflammatoires. Par contre, la COX-2 est l'isoforme inductible. En dehors des reins et du système nerveux central, elle est pratiquement indétectable dans de nombreux tissus dans les conditions basales. Elle est induite dans un certain nombre de cellules sous l'influence de différents stimuli comme les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1, tumor necrosis factor-alpha) et est fortement exprimée dans les tissus qui

sont le siège d'une inflammation. Ainsi, l'action anti-inflammatoire des AINS est liée en grande partie à l'inhibition de la COX-2. Les effets secondaires d'ordre gastro-intestinal, sont par contre liés à une inhibition de la COX-1 constitutive [6,7], (tableau 2).

TABLEAU 2 : ACTION DES AINS ET DES COXIBS SUR LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE



Sur le plan cellulaire, les AINS affectent les fonctions des polynucléaires neutrophiles tels que l'agrégation, la libération d'enzymes lysosomiales, la production d'anions superoxydes, le chimiotactisme.
En dehors de leurs actions anti-inflammatoire et antipyrétique, les AINS ont une réelle efficacité analgésique non narcotique. Le mécanisme d'action passe encore par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, puisqu'elles ont la propriété de sensibiliser les récepteurs nociceptifs périphériques à l'action des substances algogènes (bradykinine, histamine, sérotonine, substance P) et des autres stimuli (thermiques,

mécaniques). Certains AINS, comme l'acide acétylsalicylique, les propioniques et le parecoxib (coxib) notamment, auraient une action antalgique centrale par inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du cortex sensoriel et dans la corne dorsale de la moelle. En effet, les prostaglandines spinales faciliteraient la transmission des messages nociceptifs en favorisant la libération de substance P et de glutamate et en réduisant le taux de sérotonine participant aux contrôles inhibiteurs descendants.

Classification

Il n'est peut-être pas utile de chercher coûte que coûte à retenir parfaitement une classification uniquement fondée sur la composition chimique. Rappelons brièvement qu'il existe :
- les dérivés pyrazolés (phénylbutazone) ;
- les dérivés indoliques (indométacine, sulindac) ;
- les dérivés arylcarboxyliques (diclofénac, étodolac, ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène, nabumétone, alminoprofène, naproxène, acide tiaprofénique) ;
- les dérivés de l'oxicam (piroxicam, méloxicam et ténoxicam) ;
- les anthraniliques (acide nuflumique) ;
- le nimésulide ;
- les coxibs (célécoxib, lumiracoxib, étoricoxib ; ces deux derniers ne sont pas encore commercialisés en France) ;

Une classification qui se veut pratique permet de séparer les AINS en fonction de leur durée d'action, qui dicte leur rythme d'administration (tableau 3, page suivante) :
- une demi-vie courte conditionne des prises quotidiennes nombreuses ;
- une demi-vie longue favorise l'observance thérapeutique en raison d'une monoprise, mais pourrait peut-être exposer à plus d'effets indésirables (d'après certaines études épidémiologiques).

Utilisation dans le traitement des douleurs inflammatoires

Les AINS sont utilisés dans tout type de douleurs puisque leur activité antalgique a été évaluée dans des essais thérapeutiques concernant

TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX AINS DISPONIBLES EN FRANCE EN FONCTION DE LEUR DURÉE D'ACTION

Nom commercial	*DCI*
AINS à demi-vie courte (6 heures)	
• Profénid	Kétoprofène
• Brufen	Ibuprofène
• Cébutid	Furbiprofène
• Nalgésic	Fénoprofène
• Nifluril	Acide niflumique
• Surgam	Acide tiaprofénique
• Minalfène	Alminoprofène
• Voltarène	Diclofénac
• Nexen	Nimésulide
AINS à demi-vie intermédiaire	
• Arthrocine	Sulindac
• Naprosyne	Naproxène
• Apranax	Naproxène sodique
• Lodine	Etodolac
• Mobic	Méloxicam
• Celebrex	Célécoxib
AINS à demi-vie longue (> 24 heures)	
• Butazolidine	Phénylbutazone
• Feldène	Piroxicam
• Tilcotil	Tenoxicam
• Brexin, Cycladol	Piroxicam β cyclodextrine

les douleurs dentaires, les douleurs post-opératoires, les douleurs de l'accouchement, les névralgies, les céphalées et migraines, les douleurs cancéreuses.

C'est surtout dans les douleurs rhumatologiques inflammatoires ou dégénératives que l'activité des AINS a été largement décrite et rapportée à la fois à l'effet antalgique et à l'effet anti-inflammatoire intrinsèque.

Il est important de se rappeler que les AINS ont tous, sur le plan pharmacologique, une courbe effet dose avec un plateau précoce : l'effet antalgique pur (dissocié de l'effet anti-inflammatoire) est obtenu dès

l'utilisation de faible dose, l'effet anti-inflammatoire apparaissant pour des doses plus intenses [8].

Les AINS sont très efficaces dans les douleurs post-opératoires, douleurs de type inflammatoire. De nombreux AINS ont démontré leur efficacité sur la douleur secondaire à l'extraction de la 3e molaire, en réduisant la douleur et la consommation nécessaire de morphine [9,10].

Les AINS sont très utilisés dans les douleurs rhumatologiques particulièrement les douleurs inflammatoires représentées par les arthrites micro-cristallines, les poussées inflammatoires d'arthrose, les rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Des essais récents ont confirmé ces données notamment dans la polyarthrite rhumatoïde [11,12], mais aussi dans la spondylarthrite ankylosante [13].

Les AINS sont aussi souvent utilisés en application locale (pommade, gel, tissugel) avec une efficacité démontrée par les essais thérapeutiques. Par ailleurs, en pratique, il faut souvent attendre quelques jours (3 à 5) pour juger du plein effet d'un AINS et connaître la variabilité inter-individuelle de réponse aux AINS pour ne pas hésiter à changer d'AINS en cas d'inefficacité et/ou d'intolérance chez un patient donné.

En résumé, l'usage et les essais thérapeutiques confirment la grande efficacité clinique des AINS dans les douleurs inflammatoires. Bien souvent ils sont supérieurs aux antalgiques non anti-inflammatoires bien que cette affirmation relève plus de l'expérience clinique que de la médecine basée sur les preuves.

Effets indésirables des AINS

Si les AINS sont très efficaces, il n'en reste pas moins de grands pourvoyeurs d'effets indésirables. Parmi les effets secondaires les plus classiques, les effets secondaires digestifs sont très fréquents et limitent l'utilisation des AINS dans de nombreuses situations cliniques [14].

Troubles digestifs

- Manifestations cliniques mineures de fréquence variable de 10 à 50 % des cas ; elles sont souvent dose-dépendantes : nausées, vomissements, épigastralgies, douleurs abdominales.
- Accidents digestifs graves : ulcère, perforation digestive, hémorragie ; ces accidents graves représentent 0,5 à 3 % des complications des

AINS. Ils sont le plus souvent précoces, mais persistent tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt (d'où l'intérêt de raccourcir le plus possible la durée de traitement). Ils contre-indiquent la reprise du traitement AINS. Une anémie au cours d'un traitement par AINS doit faire rechercher systématiquement un saignement d'origine digestive (en dosant la ferritine) avant de la rattacher au syndrome inflammatoire.
Les facteurs de risque conditionnant les effets secondaires digestifs des AINS sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs de risque d'accidents digestifs des AINS

	Avérés	*Probables*
Patient	• âge > 65 ans • ulcère évolutif • antécédents digestifs (ulcère, hémorragie)	• rhumatismes inflammatoires • infection par hélicobacter • pylori • cardiopathie
AINS	• nature • posologie élevée	• traitement prolongé
Médicaments associés	• anticoagulants • aspirine faible dose • corticoïdes	

Lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs de risque digestif, il faut systématiquement peser le rapport bénéfice/risque individualisé de chaque prescription. Par ailleurs, on sait que le recours aux coxibs diminue d'environ 50 % le risque de survenue d'effets digestifs graves. Il en est de même avec la prescription des IPP [15].

Effets secondaires rénaux

Ils sont nombreux, souvent liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales mais aussi à des mécanismes toxiques et immunoallergiques. Il faut se méfier des sujets à risque d'hypovolémie (insuffisant cardiaque, sujet atteint de cirrhose décompensée, malade sous régime désodé ou traité par diurétique), atteints de néphropa-

thies (diabète, lupus, insuffisance rénale même discrète), de patients âgés et des associations médicamenteuses avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Les principales complications rénales auxquelles exposent les AINS sont :
• une insuffisance rénale fonctionnelle, dépistée par une surveillance systématique de la créatinine chez les sujets à risques ;
• une rétention hydrosodée, car les oedèmes peuvent se voir avec la plupart des AINS, et une augmentation de la pression artérielle en moyenne de 5 mmHg (qui peut être délétère chez les sujets déjà hypertendus ou insuffisants cardiaques) ;
• une hyperkaliémie ;
• une néphropathie interstitielle avec ou sans syndrome néphrotique ;
• une nécrose papillaire est exceptionnelle.

Effets cutanés et muqueux

Ils sont fréquents (jusqu'à 30 % des malades sous AINS), non dose-dépendants, bénins ou sévères, ils paraissent liés à une exacerbation de la synthèse des leucotriènes.
Les effets cutanés bénins sont des éruptions polymorphes maculo-papuleuses ou purpuriques, plus ou moins prurigineuses.
L'urticaire est possible.
Les accidents sévères sont très rares : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson. Les risques de toxidermie seraient plus le fait des pyrazolés et des oxicams.
Les AINS percutanés sont parfois responsables de réactions locales.

Effets allergiques et respiratoires

Les AINS, tout comme l'aspirine, peuvent provoquer, chez les allergiques notamment, une rhinite, une conjonctivite, un œdème de Quincke et une crise d'asthme.
Les effets pulmonaires (toux, fièvre, hyperéosinophilie avec infiltrat bilatéral) sont possibles là encore chez les allergiques. L'évolution est favorable à l'arrêt des AINS en cause.

Effets indésirables hématologiques

Une anémie sous AINS révèle un saignement digestif et impose une fibroscopie digestive. La thrombopénie et l'anémie hémolytique sont

rares. L'aplasie médullaire est devenue exceptionnelle, surtout depuis la stricte limitation d'emploi des pyrazolés.

Effets indésirables hépatiques

Tous les AINS peuvent être hépatotoxiques. L'hépatite est le plus souvent silencieuse, découverte par les contrôles biologiques. Le mécanisme est souvent mixte, toxique et immunoallergique.

Effets indésirables neurosensoriels et psychiques

L'indométacine, AINS puissant, se complique dans 10 % cas de céphalées, de vertiges et/ou d'étourdissements. Les AINS peuvent être responsables d'un syndrome confusionnel chez les sujets âgés.

◗ Tolérance cardiovasculaire

Les effets secondaires cardiovasculaires des AINS classiques étaient connus depuis longtemps : hypertension artérielle, rétention hydrosodée, œdème des membres inférieurs. Les nombreuses études ayant trait au développement des coxibs ont permis de mettre en évidence un sur-risque de mortalité cardiovasculaire notamment avec le rofécoxib (médicament retiré du marché). Avec cette molécule il a été démontré qu'il y avait environ deux fois plus d'événements thrombotiques cardiovasculaires que sous placebo après 18 mois de traitement. Les données récentes et multiples ne sont pas toujours concordantes mais globalement actuellement il est logique de considérer que tous les AINS, pris à forte dose et au long cours, sont susceptibles d'augmenter le risque thrombotique cardio-vasculaire et la mortalité cardiovasculaire [16].
En résumé chez tout patient ayant un facteur de risque cardio-vasculaire, la prescription d'un AINS quel qu'il soit, doit être réfléchie en fonction du rapport bénéfice – risque.

Donc, globalement, même s'il existe des disparités d'une molécule à une autre, les AINS ont de multiples effets secondaires qui sont des effets plutôt de type classe. Il est primordial actuellement de rechercher, d'une part, les facteurs de risques digestifs, d'autre part, les facteurs de risques cardio-vasculaires avant de prendre la décision chez un patient de prescrire un AINS quel qu'il soit.

En conclusion, les AINS sont très utiles, du fait de leur grande efficacité, dans la prise en charge des douleurs inflammatoires. Cette efficacité ne doit pas occulter les multiples effets secondaires potentiels de ces médicaments. Il faut toujours respecter la règle de la prescription la plus courte possible à la posologie minimale nécessaire. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque chez chaque patient, en tenant compte du terrain, des co-prescriptions, et plus particulièrement des facteurs de risques digestifs et cardio-vasculaires.
La prescription des AINS est guidée par les recommandations médicales résumées dans le tableau 5 (page suivante).

LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS OU CORTICOÏDES ET LES DOULEURS INFLAMMATOIRES

Les corticoïdes ou gluco-corticoïdes, ou corticostéroïdes ont un effet anti-inflammatoire, immuno-suppresseur et anti-allergique. Par leur action anti-inflammatoire majeure, ils réduisent la douleur inflammatoire. Il semble qu'ils n'aient pas d'effet antalgique intrinsèque puisque les corticoïdes, chez l'homme ou chez l'animal, n'ont pas d'effet antalgique sur les modèles de douleurs aiguës sans composante inflammatoire manifeste. En pratique, leur effet antalgique paraît totalement corrélé à leur action anti-inflammatoire, quant à la rapidité de survenue, à la durée d'action et à l'intensité.

Le mode d'action des corticoïdes

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire et immuno-suppressive, d'une part, en inhibant la synthèse des cytokines, d'autre part, en réduisant la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines), et en inhibant l'expression des molécules d'adhésion cellulaires. Ils ont d'autres mécanismes d'action tels que l'effet inhibiteur sur la nitric oxyde synthase (NOS), enzyme de synthèse du NO source de radicaux libres, effet anti-perméabilité membranaire au niveau des veinules des capillaires et un effet pro-apoptotique. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont surtout liées à l'interaction du récepteur aux glucocorticoïdes avec les facteurs de transcription NF- κB et AP-1 qui interviennent dans l'expression de nombreux gènes inflammatoires [17].

TABLEAU 5 : RECOMMANDATIONS MÉDICALES

La prescription des AINS est guidée par les recommandations médicales suivantes [16]

- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatiques aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
- Il n'y a pas lieu de prescrite un AINS par voie intramusculaire au-delà des tous premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais (la voie parentérale ne diminue pas le risque digestif, comporte des risques spécifiques et n'est pas plus efficace au-delà de ce délai).
- Il n'y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K, ou sous héparine ou ticlopidine.
- Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement par IEC, diurétiques ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sans prendre les précautions nécessaires.
- Il n'y a pas lieu d'associer un AINS à l'aspirine (sauf s'il s'agit d'une indication à visée cardio-vasculaire), ou de l'associer à un autre AINS, même à doses antalgiques ; il n'y a pas lieu d'associer AINS et corticoïdes, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes…).

TABLEAU 5 (suite)

Précautions liées au terrain
• Il n'y a pas lieu, car dangereux, de prescrire un AINS à partir du 6e mois de la grossesse, sauf indications obstétricales précises. • Il faut associer une protection gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, misoprostol) chez les sujets ayant des facteurs de risque digestif et chez les patients de plus de 65 ans. • Chez les sujets âgés, il faut éviter si possible la prescription des AINS, éviter la polymédication en hiérarchisant les traitements. Les AINS sur ce terrain exposent à plus d'effets indésirables digestifs (plus fréquents et plus graves), à l'insuffisance rénale aiguë (surtout si déshydratation, traitements diurétiques ou IEC), aux hépatites médicamenteuses et aux syndromes confusionnels. Si la prescription d'AINS est nécessaire, il faut choisir la posologie la plus faible possible, des AINS de demi-vie courte et une durée de traitement brève avec surveillance clinique.
Information du malade
• Il faut donner une information claire au malade concernant les modalités de traitement, les effets indésirables potentiels, les signes cliniques faisant suspecter une complication, et les risques de l'automédication (association d'un AINS en vente libre comme antalgique).

L'effet sur les cytokines

Les gluco-corticoïdes sont des inhibiteurs de la transcription de l'ARNm de plusieurs cytokines, telle que l'interleukine 6. Les gluco-corticoïdes inhibent la synthèse de certains récepteurs aux interleukines telle que l'IL-2.

Action sur les médiateurs de l'inflammation

Les stéroïdes augmentent la synthèse de la lipocortine 1 qui possède des propriétés anti-inflammatoires via un effet inhibiteur sur la phos-

pholipase A2, et donc une inhibition de la production des médiateurs lipidiques (leucotriènes, prostaglandines, facteur d'activation des plaquettes ou PAF). Les stéroïdes inhibent par ailleurs l'expression génique de la forme cytosolique de la PLA2 induite par les cytokines, de la cyclo-oxygénase de type 2, et peut-être celle de la 5 lipoxygénase [18]. Enfin les gluco-corticoïdes induisent la synthèse de deux enzymes (enzyme de conversion de l'angiotensine et l'endopeptidase neutre) qui conduisent à la dégradation de la bradykidine, composant chimique de la réaction inflammatoire et douloureuse.

Les corticoïdes

Ils sont donc largement utilisés pour lutter contre la douleur inflammatoire, surtout lorsque la réaction inflammatoire est très intense. Ils sont utilisés par voie orale, par voie injectable générale ou par voie intra-articulaire. Les principaux corticoïdes sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Principaux corticoïdes per os

DCI *spécialités*	*Présentation* *et dosage*	*Freination* *hypophysaire*
• Prednisone • Cortancyl	Comprimés 1 mg ; 5 mg ; 20 mg	Courte
• Prednisolone • Hydrocortancyl • Solupred	Comprimés 5 mg Comprimés 5 mg ; 20 mg Gouttes 20 gt = 1 mg	Courte
• Méthylprednisolone • Médrol	Comprimés 4 mg ; 16 mg	Courte
• Bétaméthasone • Betnésol • Célestène	Comprimés 0,5 mg Comprimés 0,5 mg Comprimés LP 1 mg Gouttes 40 gt = 0,5 mg	Longue

Tableau 7 : Principaux corticoïdes injectables par voie générale

DCI spécialités	*Présentation et dosage*	*Freination hypophysaire*
• Méthyl-prednisolone • Solumédrol	Ampoules 20, 40, 120, 500 mg (IM ou IV)	Courte
• Triamcinolone • Kenacort-retard	Ampoules 40 mg, 80 mg (IM)	Courte
• Paraméthasone • Dilar	Ampoules 40 mg (IM)	Moyenne
• Dexaméthasone • Soludécadron	Ampoules 4 mg, 20 mg (IM ou IV)	Longue
• Bétaméthasone • Betnésol • Célestène	Ampoules 4 mg (IM ou IV) Ampoules 4 mg, 8 mg, 20 mg (IM ou IV)	Longue

Ils sont utilisés soit en cure courte, soit en prescription de longue durée [19]. Les corticothérapies en cure courte ne doivent pas excéder 8 à 15 jours. Leurs risques dose-dépendant et terrain-dépendant sont assez faibles si l'on utilise des posologies rapidement dégressives. Il est préférable d'utiliser la voie orale en privilégiant les produits d'action courte.

Les corticothérapies de longue durée sont quelque fois nécessaires dans les maladies auto-immunes. Il est indispensable de recourir à la dose la plus faible possible en donnant la prise du corticoïde le matin. Ainsi, l'effet antalgique paraît substantiel avec un rapport bénéfice/risque satisfaisant.

Les corticoïdes sont malheureusement responsables de nombreux effets secondaires qui dépendent de l'importance de la dose quotidienne et, surtout, de la dose cumulée. Il est indispensable de mettre en place des mesures préventives pour réduire l'incidence de ces

effets secondaires telles que le régime hyposodé, la limitation des sucres d'absorption rapide, une modération de l'apport calorique global, une compensation potassique, un apport vitamino-calcique et mieux, un bisphosphonate. Il faut tenir compte du terrain de prescription tel que l'âge et les co-morbidités (diabète, hypertension artérielle, ulcère gastro-duodénal, tuberculose, anguillulose, sida, etc…). Les principaux effets secondaires des corticoïdes sont résumés dans le tableau 8.

TABLEAU 8 : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES CORTICOÏDES

Effets métaboliques	• Catabolisme protidique, fonte musculaire • Hyperglycémie • Hypokalémie • Distribution facio-tronculaire des graisses • Rétention hydrosodée (œdème avec HTA) • Diminution de l'absorption calcique
Effets osseux	• Risque d'ostéoporose avec tassements vertébraux • Ostéonécrose aseptique • Ralentissement de la croissance
Sensibilisation aux infections et réactivation d'infections	• Principalement infections virales et tuberculeuses
Effets oculaires	• Cataracte postérieure • Glaucome
Effets cutanés	• Acné, hypertrichose • Atrophie cutanée
Effets psychiques	• Euphorie • Confusion mentale
Effets digestifs	• Risque discuté
Effets endocriniens	• Syndrome cushingoïde • Freination de l'axe hypothalamo-hypo-physo-surrénalien avec risque d'insuffisance surrénale en cas d'arrêt brutal

En résumé, les corticoïdes sont très souvent utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques telles que la pseudo-polyarthrite rhizomélique, la maladie de Horton, dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, etc. C'est surtout leur action anti-inflammatoire et immuno-suppressive qui est recherchée. L'action anti-inflammatoire médie une action antalgique extrêmement intéressante en clinique. Cette action antalgique est largement consacrée par l'usage et est souvent recherchée lorsque les AINS ne sont pas suffisamment efficaces ou sont contre-indiqués. Le recours à la corticothérapie dans un but antalgique doit néanmoins faire évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, du fait des multiples effets secondaires potentiels des corticoïdes lorsqu'ils sont prescrits au long cours. Par contre, chez les personnes âgées ou ayant des antécédents digestifs, les corticoïdes en cure courte ont probablement un rapport bénéfice/risque meilleur que les AINS.

CONCLUSION

La prise en charge médicamenteuse des douleurs inflammatoires repose certes sur l'utilisation des antalgiques classiques y compris les opioïdes forts si nécessaire mais surtout sur le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens. Les traitements immuno-modulateurs dont les biothérapies, ont un effet anti-inflammatoire et, de ce fait, agissent aussi sur le long terme sur la douleur inflammatoire.

Références

1. Whidente GT, Boulet JM, Walker K.The role of central peripheral µ opioïd receptors in inflammatory pain and edema : a study using morphine and DiPOA. J. Pharmacol Exp Ther. 2005, sep 314 (3), 1234-40.
2. Garlicki J, Dorazil-Dudzick M, Wordliezed J, Pizewlocka B. Effect of intra articular administration in the rat model of knee joint inflammation. Pharmacol. Rep. 2006, sept-oct, 58 (5), 672-9.
3. Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, Javier R.M., Glowinski J, Le Bars M, Trèves R. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. Rev. Rhum. 1999, 66 (11), 651-57.

4. Trèves R, Perrot S. Utilisation de la morphine en rhumatologie. In utilisation de la morphine dans les douleurs aiguës. Ed. Institut UPSA de la douleur, 2006, 175 p.
5. Korhonen T et al. The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab : one year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. Spine, 2006, nov 15, 31 (24), 2759-66.
6. Brooks P. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2. Rheumatology 1999, 38, 779-88.
7. Vergne P, Bertin P, Bonnet C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et cyclo-oxygénases. Thérapie 1995, 51, 639-646.
8. Rosner HL. In Conn's Current Thérapy. Philadelphia, Saunders, 1990, 1-7.
9. Hubbard R.C. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anesthesia. Br. J.Anaesth. 2003, 90, 166-172.
10. Bekkera P, Cooper P.R, Frempong-Boadu A et al. Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. Neurosurgery 2002, 50, 1053-8.
11. Emery P, Zeidler H; Kvien T.K et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomized double-bind comparison. Lancet 1999, 354, 2106-11.
12. Geusen P.P, Truitt K, Sfikakis P et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. Scand. J Rheumatol 2002, 31, 320-8.
13. Barkhnizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Combs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006, sep, 33 (9), 1805-12.
14. Bertin P, Vergne P. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Maîtrise orthopédique, 1999, 1, 89-28.
15. Bertin P, Avouac B. Justification et indications de l'association coxib-gastroprotecteur. Presse Med. 2003, 32, 37, S44-47.
16. Gettigan P, Henry D. Cardio-vascular risk and inhibitor of cyclo-oxygenase. Jama 2004, oct, 296 (13), 1633-44.
17. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. Eur J Pharmacol. 2004, Oct 1, 500 (1-3) : 51-62.
18. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. Monaldi Arch Chest Dis. 2000 Jun, 55 (3) : 256-66.
19. Wechsler B, Etienne S, Chosidow O, Herson S. Corticothérapie en cure prolongée : de la thérapie à la pratique. Encycl. Med. Chir., Ed. Techniques, Thérapeutique, 25 155 A 10, 1991, 14 p.

8. Conclusion

Bernard Calvino, Richard Trèves

À la lecture des différents chapitres qui ont été présentés par des auteurs reconnus pour leur compétence dans les domaines de l'inflammation et de la douleur, on mesure mieux pourquoi un modèle de douleurs chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde, nécessite un diagnostic le plus précoce possible afin d'enrayer la mécanique destructrice conduisant à des désordres ostéocartilagineux.

La maîtrise de l'inflammation et de la douleur est donc un objectif commun. Les liens entre inflammation et douleur ont été abondamment expliqués dans les différents chapitres de cet ouvrage. L'importance thérapeutique résolument efficace des biothérapies a été mesurée.

Les voies de recherche des biothérapies sont immenses, non seulement dans les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ou le rhumatisme psoriasique, mais aussi dans un domaine où les biothérapies ne suscitent pas un intérêt spéculatif à des fins thérapeutiques. Et on a en mémoire les tentatives d'utilisation des anti-TNF dans la sciatique où le conflit disco-radiculaire n'est qu'un des mécanismes expliquant les phénomènes douloureux (une inflammation médiée par le TNF expliquerait ainsi l'action peut-être envisageable d'un anti-TNF dans une telle sciatique). Des essais encore infructueux ont été réalisés avec les anti-TNF dans l'arthrose, y compris par injections locales.

Peut-on imaginer qu'une algodystrophie avec ses phénomènes inflammatoires locaux, son ostéoporose transitoire puisse être elle

aussi un jour accessible à une biothérapie qui va peut-être au-delà du simple mécanisme du TNF ? Il ne faudrait pas, bien entendu banaliser le TNF et donc l'action des anti-TNF, comme on l'a vu avec la Calcitonine qui a connu une heure de gloire, au point que cette thérapeutique semblait être devenue une sorte de panacée thérapeutique.

Enfin, la prise en compte des interactions entre système nerveux et système immunitaire, auxquels il faut également associer le système endocrine (par exemple lors de la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope au cours du stress), ouvre la perspective d'une approche beaucoup plus globale de ces pathologies systémiques associant inflammation et douleur, approche que l'on pourrait qualifier « d'immuno-psycho-endocrinienne ». Il va de soi que dans une telle perspective, la prise en charge de la douleur chronique qui y est associée se trouve profondément modifiée, en particulier en ce qui concerne la pharmacologie qui devrait être élargie à la prise en compte des aspects associés au système nerveux central, bien au-delà d'une simple pharmacologie anti-inflammatoire et antalgique.

Certes, de nombreux chemins dans la recherche sont encore obscurs. Néanmoins, cet ouvrage apporte non seulement un éclaircissement sur les avancées de la recherche dans le domaine de l'inflammation et sur les progrès de la prise en charge thérapeutique de la douleur inflammatoire. Il démontre également comment ces deux voies de recherche s'imbriquent et pourquoi il est nécessaire d'encourager un rapprochement entre les pistes de recherche et d'application thérapeutique.



INSTITUT UPSA
DE LA DOULEUR

Un engagement de Bristol-Myers Squibb

279100618