

Le point sur l'arthrose

Pr THOMAS HÜGLE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 500-2

Au lieu d'un seul médicament, la prise en charge optimale de l'arthrose consiste en une thérapie combinée. Dans ce cadre, il faut cibler la douleur, les lésions structurelles et la biomécanique perturbée. Des progrès concrets ont été réalisés avec divers nouveaux agents thérapeutiques. Par exemple, la sécurité d'inhibiteurs du NGF (*nerve growth factor*) a été mieux évaluée lors du traitement de la douleur avec des doses plus faibles. Bien que le traitement anti-inflammatoire par inhibiteur de l'interleukine 1 n'ait pas eu d'effet positif clair à court terme sur l'arthrose de la main ou du genou, il semble réduire le taux de prothèses du genou et de la hanche, du moins chez certaines populations de patients. Des facteurs de croissance tels que le FGF-18 (*fibroblast growth factor 18*) se présentent comme de bons candidats pour le traitement médicamenteux de la structure du cartilage. Un meilleur phénotypage de l'arthrose, par exemple sur les plans mécanique, microcristallin et métabolique, est nécessaire pour obtenir un effet optimal.

Update Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) remains a prevalent and difficult to treat entity, mostly due to its different phenotypes. Varying constellations of mechanic, metabolic and extrinsic factors such as trauma are main drivers of OA. Anti-inflammatory therapy by anti-interleukin 1 did not show a clear effect neither in hand or knee OA whilst it seem to reduce joint replacement at least in a certain patient populations. Corticosteroids did reduce pain and methotrexate reduced structural progression in recent hand OA trials. More promising for mechanical knee OA are growth factors such as sprifermin or kartogenin which foster the differentiation of chondrocytes. New data are available on joint safety of the subcutaneously administered anti-nerve growth factor (NGF) molecule tanezumab. In OA treatment, pain, structure, and biomechanic impairment need to be addressed.

INTRODUCTION

Très répandue, l'arthrose est une maladie difficile à traiter en raison de plusieurs facteurs, dont notamment ses nombreuses causes différentes. Tandis que l'arthrose du genou est soumise en particulier à des influences mécaniques (traumatisme, obésité, instabilité, défaut d'alignement), les facteurs métaboliques et génétiques semblent jouer un rôle plus important dans l'arthrose de la main et du dos. On retrouve des calcifications microscopiques du cartilage chez la majorité des patients qui reçoivent une prothèse de genou ou de hanche. La calcification n'est pas seulement un processus de vieillissement.

En effet, il semble plutôt que des facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux (alimentation, tabagisme, etc.) favorisent une calcification régulée par les enzymes. La surcharge pondérale, véritable fardeau de l'humanité, a un effet mécanique négatif sur le genou, mais l'inflammation de bas degré dans le contexte de l'obésité favorise aussi toutes les autres formes d'arthrose. Le plus grand défi face à un cas d'arthrose est donc de reconnaître les différents facteurs pathogènes et de les traiter de manière ciblée. Le présent article fait le point sur les progrès réalisés dans ce domaine.

ARTHROSE DE LA MAIN

L'arthrose de la main se manifeste principalement chez les femmes après la ménopause. On relève fréquemment des antécédents familiaux (du côté maternel). Le plus souvent, ce sont les articulations interphalangiennes distales et proximales (IPD et IPP) qui sont touchées (figure 1). Comme pour l'arthrite inflammatoire, les symptômes consistent en une douleur, une limitation de la fonction, une rougeur et un gonflement. L'hypertrophie osseuse sous forme d'enthésiophytes et de calcifications est plus fréquente que dans la polyarthrite rhumatoïde. En raison de ces déformations douloureuses, les patients souffrent souvent aussi de troubles esthétiques. Le traitement actuel repose sur les AINS, la contention et les infiltrations de cortisone. La radiothérapie anti-inflammatoire s'est avérée inefficace. La chirurgie, consistant en une arthro-dèse, est souvent la seule solution, mais elle conduit à une perte supplémentaire de la fonction des articulations des doigts. Le traitement par DMARD (antirhumatismes modifiés).



^aService de rhumatologie, CHUV, 1011 Lausanne
thomas.hugle@chuv.ch

ficateurs de la maladie) ou produits biologiques, comparable à celui de la polyarthrite rhumatoïde, s'est révélé inefficace dans les études antérieures. Deux nouvelles études ont été réalisées récemment à ce sujet. Dans une étude menée auprès de 92 patients, le traitement par 10 mg de prednisone par jour pendant 6 semaines a montré un effet positif temporaire.¹ Un tel traitement peut être indiqué dans certaines situations, mais il faut tenir compte des éventuels effets secondaires de la cortisone. L'autre étude a explicitement porté sur l'effet du méthotrexate sur 12 mois dans l'arthrose érosive de la main. Il est intéressant de noter qu'un effet positif a été démontré sur la destruction osseuse, mais pas sur la douleur. Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, on peut donc envisager une thérapie combinée pour l'arthrose érosive qui, si elle n'est pas traitée, conduit finalement à une destruction articulaire invalidante et ne doit donc pas être banalisée. Une étude radiologique a montré que les statines réduisent la survenue de nodosités d'Heberden.² Avant cela déjà, nous avons pu déterminer dans une étude menée auprès de patients en Angleterre que l'utilisation de statines ne permet pas d'éviter l'arthrose des doigts³ bien que l'hyperlipidémie soit probablement elle-même un facteur de risque indépendant d'arthrose digitale.⁴

ARTHROSE DU GENOU

Les patients qui ont subi une chirurgie bariatrique permettent de mettre en évidence l'influence de l'obésité sur l'arthrose du genou. L'étude actuelle de Chong et coll. montre une amélioration fonctionnelle après la perte de poids, qui se reflète entre autres dans le score SF36.⁵ L'influence de l'alimentation sur l'arthrose du genou s'est confirmée. Comme l'ont montré Xu et coll., une alimentation saine, riche en fruits, légumes et poisson a entraîné une progression moins rapide de l'arthrose du genou par rapport à une alimentation plutôt occidentale, riche en viande et en glucides.⁶ Une étude antérieure avait déjà montré l'effet positif d'un régime riche en fibres sur l'arthrose.⁷ Des études ont été menées sur l'utilisation des statines chez les patients souffrant d'arthrose du genou.⁸ Il s'est par exemple avéré que 4448 patients ayant pris de l'atorvastatine pendant au moins 5 ans avaient moins de douleurs arthrosiques. Dans le même temps, le traitement par rosuvastatine était cependant associé à plus de douleurs. L'effet des statines sur l'arthrose du genou demeure donc incertain.

L'arthrose du genou s'accompagnant chez 50% des patients d'une synovite, le traitement anti-inflammatoire reste une approche thérapeutique intéressante. Après des résultats frustrants avec les inhibiteurs du TNF (*tumor necrosis factor*), les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL-1) ont maintenant été étudiés dans l'arthrose du genou, bien qu'ils n'aient pas été efficaces dans l'arthrose de la main.⁹ Fleischmann et coll. ont montré une amélioration significative mais non dose-dépendante de la douleur au questionnaire WOMAC à la semaine 16 sous lutikizumab, un inhibiteur de l'IL-1, mais sans amélioration de la synovite à l'IRM.¹⁰ En l'absence de signal positif, l'inhibition de l'IL-1 ne semble pas prometteuse dans l'arthrose du genou, du moins à court terme, bien que la forte prévalence de calcification avec activation possible de l'inflammatoire parlait en sa faveur. En effet, plus de 95% des patients souffrant d'arthrose du genou et de la hanche présentent des calcifications du cartilage, du ménisque et du labrum.^{11,12} La

calcification étant un processus enzymatique actif, des travaux sont actuellement menés de manière intensive pour mettre au point des médicaments qui inhibent la calcification. Le grand problème de l'arthrose du genou est la pathogenèse hétérogène. Le varus/valgus, l'obésité et surtout les lésions spécifiques du ménisque ne sont généralement pas pris en compte. De plus, l'examen structurel repose sur la radiographie conventionnelle au lieu de l'IRM, laquelle ignore largement les lésions du ménisque dans le fréquent stade II (pincement de l'interligne articulaire).

Si l'arthrose doit être considérée comme une maladie de l'articulation entière, le traitement du cartilage reste une approche importante. La sprifermine est un facteur de croissance recombinant des fibroblastes (FGF-18) qui, administrée par voie intra-articulaire tous les 6 ou 12 mois, a effectivement été associée à un faible pincement de l'interligne articulaire, mais nettement moins marqué qu'avec le placebo.¹³ Il reste à déterminer à quel phénotype la sprifermine doit être appliquée (par exemple arthrose mécanique ou post-traumatique) et quand elle ne doit pas l'être (par exemple arthrose calcifiante). Une application intra-articulaire unique de capsalaïne est actuellement étudiée en tant que traitement pur de la douleur dans l'arthrose du genou. Dans une étude récente, un soulagement significatif de la douleur a pu être obtenu sur 6 mois.¹⁴

L'ARTHROSE DE MANIÈRE GÉNÉRALE

Par le passé, on a pu démontrer à maintes reprises soit un effet sur la douleur, soit un changement structurel, mais jamais les deux. Cette dissociation entre la réponse des symptômes et la structure dans le traitement de l'arthrose est a priori le résultat de la pathogenèse complexe de l'arthrose. La source de la douleur chez le patient arthrosique peut en particulier varier considérablement et sa localisation ne coïncide pas nécessairement avec celle de l'arthrose (par exemple, douleur capsulaire ou extra-articulaire).¹⁵ Le traitement par anti-NGF (*nerve growth factor*), qui se concentre uniquement sur l'inhibition de la douleur, a suscité un intérêt particulier ces dernières années. Sur le plan clinique, une telle approche est justifiée et nécessaire dans certaines situations, par exemple en cas de contre-indications des AINS, notamment pour éviter l'utilisation de dérivés de la morphine. Le tanézumab s'était révélé très efficace pour traiter l'arthrose du genou, mais ce traitement entraînait une augmentation de l'arthrose à évolution rapide (RPOA) et des études à plus long terme sur la sécurité pour les articulations ont été menées.¹⁶ Les études actuelles font une distinction entre les RPOA de type I et celles de type II. La RPOA de type I décrit un pincement articulaire accéléré tandis que celle de type II implique une destruction articulaire grave. La prise simultanée d'AINS s'était auparavant déjà révélée être un facteur de risque. Dans les études actuelles, la RPOA I était beaucoup plus fréquente que la RPOA II et clairement dose-dépendante. À la dose de 2,5 mg de tanézumab, la RPOA a été deux fois moins fréquente qu'à la dose de 5 mg (28 vs 49/1000 patients-années). L'efficacité de la dose de 2,5 mg était plus faible, mais tout de même significative par rapport au placebo. On peut donc supposer que ce traitement sera utilisé à l'avenir dans certaines conditions chez les patients atteints d'arthrose.

L'étude CANTOS, dans laquelle plus de 10 000 patients souffrant de maladies cardiovasculaires préexistantes (infarctus du myocarde) et d'inflammation de bas grade (hsCRP: CRP hypersensible augmentée) ont reçu du canakinumab, un inhibiteur de l'IL-1, ou un placebo, a fait l'objet d'une analyse plus poussée au résultat étonnant: 1500 parmi eux avaient une arthrose du genou ou de la hanche. On a observé une réduction du risque relatif (RRR) de l'implantation d'une prothèse articulaire de 45%.¹⁷

Une vaste étude génétique portant sur plus de 77 000 cas d'arthrose et plus de 378 000 témoins a retenu l'attention l'an dernier.¹⁸ 24 cibles potentielles pour l'arthrose ont été identifiées. La plupart d'entre elles étaient des gènes qui contrôlent l'ossification et la calcification (par exemple IL-11). De plus, le facteur de croissance des fibroblastes 18 (FGF-18) a été identifié comme possible traitement de la chondropathie dans l'arthrose. Ce facteur de formation du cartilage est déjà testé comme médicament sous la forme de sprifermine (voir ci-dessus). La kartogénine, un activateur de la voie Smad4/5 qui favorise le stimulateur de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en chondrocytes, est une autre molécule intéressante. Son rôle clinique fait actuellement l'objet d'études dans l'arthrose post-traumatique.

Il faut toujours viser une intervention biomécanique, si possible conservatrice, en cas d'arthrose du genou. Les orthèses de décharge de compartiment (pour les arthroses fémoro-tibiales médiales ou latérales isolées) se font plus

discrètes et peuvent être portées sous un pantalon, ce qui augmente certainement l'observance chez les patients.

CONCLUSION

Le diagnostic et le traitement de l'arthrose doivent être multidisciplinaires. Dans l'arthrose, il faut traiter simultanément la douleur et les dommages structurels, possiblement avec des substances différentes. Indépendamment de cela, le traitement de la biomécanique anormale a la plus haute priorité.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Toujours rechercher une biomécanique perturbée
- Exclure une cause inflammatoire ou métabolique de l'arthrose, en particulier en présence d'une biomécanique normale et d'un épanchement articulaire
- Le traitement médicamenteux de l'arthrose doit être divisé en traitement de la douleur, traitement structurel et éventuellement anti-inflammatoire
- Pour les trois catégories de traitement de l'arthrose, de nouveaux médicaments sont en cours d'essais cliniques

1 Kroon FPB, Kortekaas MC, Boonen A, et al. Results of a 6-Week Treatment with 10 mg Prednisolone in Patients with Hand Osteoarthritis (HOPE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2019;394:1993-2001.

2 Haj-Mirzaian A, Mohajer B, Guermazi A, et al. Heberden's Nodes and Knee Osteoarthritis-Related Osseous Structural Damage: Exploratory Study From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:935-40.

3 Burkard T, Hugle T, Layton JB, et al. Risk of Incident Osteoarthritis of the Hand in Statin Initiators: A Sequential Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1795-1805.

4 Frey N, Hugle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Hyperlipidaemia and Incident Osteoarthritis of the Hand: A Population-Based Case-Control Study. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:1040-5.

5 Chong C, Kashyap S, Schauer P, O'Rourke C, Husni M. Bariatric Surgery Improves Quality of Life in Patients with Osteoarthritis and Obesity Compared to Non-Surgical Weight Loss (abstract 2247). *Arthritis Rheumatol* 2019;71(Suppl. 10).

6 Xu C, Marchand NE, Driban JB, et al. Dietary Patterns and Symptomatic Progression of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative [abstract]. *Am J Clin Nutr* 2020 ; epub ahead of print.

7 Dai Z, Zhang Y, Lu N, et al. Association Between Dietary Fiber Intake and Bone Loss in the Framingham Offspring Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:241-9.

8 Veronese N, Koyanagi A, Stubbs B, et al. Statin Use and Knee Osteoarthritis Outcomes: A Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1052-8.

9 Kloppenburg M, Peterfy C, Haugen IK, et al. Phase IIa, Placebo-Controlled, Randomised Study of Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1alpha and Anti-Interleukin-1beta Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients with Erosive Hand Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:413-20.

10 Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, et al. A Phase II Trial of Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1alpha/beta Dual Variable

Domain Immunoglobulin, in Knee Osteoarthritis Patients With Synovitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1056-69.

11 Hawellek T, Hubert J, Hischke S, et al. Articular cartilage calcification of the hip and knee is highly prevalent, independent of age but associated with histological osteoarthritis: evidence for a systemic disorder. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:2092-9.

12 Hawellek T, Hubert J, Hischke S, et al. Calcification of the Acetabular Labrum of the Hip: Prevalence in the General Population and Relation to Hip Articular Cartilage and Fibrocartilage Degeneration. *Arthritis Res Ther* 2018;20:104.

13 Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, et al. Effect of Intra-Articular Sprifermin vs Placebo on Femorotibial Joint Cartilage Thickness in Patients With Osteoarthritis: The FORWARD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1360-70.

14 Stevens RM, Ervin J, Nezzar J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intraarticular Trans-Capsaicin for Pain Associated With

Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1524-33.

15 Hugle T, Geurts J. What Drives Osteoarthritis? - Synovial Versus Subchondral Bone Pathology. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1461-71.

16 Hochberg M, Carrino J, Schnitzer T, et al. Subcutaneous Tanezumab versus NSAID for the Treatment of Osteoarthritis: Joint Safety Events in a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, 80-Week, Phase-3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(Suppl. 10).

17 Schieker M, Mindeholm L, Praestgaard J, et al. Interleukin-1 β Inhibition with Canakinumab Associates with Reduced Rates of Total Hip and Knee Replacement (THR/TKR) and Osteoarthritis (OA) Symptoms: Exploratory Results from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) ACR/ARHP; 2018.

18 Tachmazidou I, Hatzikoutoulas K, Southam L, et al. Identification of New Therapeutic Targets for Osteoarthritis through Genome-Wide Analyses of UK Biobank Data. *Nat Genet* 2019;51:230-6.