

Séance du 13 février 2012

## Être rhumatisant : une fatalité ?

Par Claude LAMBOLEY

### MOTS-CLÉS

Rhumatisants - Rhumatismes - Arthrose - Ostéoporose - Polyarthrite rhumatoïde - Bilan actuel - Perspectives futures.

### RÉSUMÉ

Être rhumatisant est vécu depuis toujours comme une fatalité. Le démembrement du concept de rhumatisme et les progrès thérapeutiques font que cet état n'est plus une fatalité subie mais est devenu une fatalité contrôlée. Les perspectives d'avenir en rapport avec une meilleure approche des mécanismes de l'arthrose, de l'ostéoporose ou de la polyarthrite, et les progrès thérapeutiques avec l'utilisation des biothérapies (immunothérapie et thérapie génique) font espérer que, dans un avenir plus ou moins proche, cette fatalité sera totalement maîtrisée.

*Les illusions sur une femme qu'on a aimée,  
cela ressemble aux rhumatismes :  
on ne s'en défait jamais complètement.*

Henry Becque - *L'enfant prodigue*

Être rhumatisant c'est souffrir de rhumatismes. Ces derniers ont longtemps été vécus comme une fatalité liée inéluctablement au vieillissement. En effet, depuis toujours, le concept populaire de rhumatisme a été synonyme de douleurs attribuées à une dégénérescence ostéo-articulaire liée à la sénescence et réveillées par des conditions climatiques. Chateaubriand n'écrivait-il pas à Juliette Récamier "*le poids des jours augmente et se fait sentir sur ma tête : je m'amuse à l'appeler un rhumatisme mais on ne guérit pas de celui-là* (1)". Or, ce n'est pas exact, des rhumatismes peuvent se manifester dès le jeune âge. Mais alors, qu'est-ce donc que le rhumatisme ? Ce mot, adopté depuis l'Antiquité, est employé, de nos jours, parallèlement à la nosographie moderne. Il en résulte une certaine ambiguïté dont la raison est à rechercher dans l'histoire de ce concept qui, du point de vue des malades, évoque uniquement les souffrances endurées, mais qui, de celui des médecins, privilégie la description des localisations articulaires. Pour simplifier, de nos jours, le rhumatisme est le nom que l'on donne à des maladies qui intéressent les os, les articulations, les muscles, les tendons et les ligaments. La Rhumatologie est la spécialité qui s'attache au diagnostic et au traitement de ces affections. Le rhumatologue est le spécialiste qui s'occupe de ces maladies.

Pendant longtemps, le terme de Rhumatisme a caché notre ignorance. Le docteur Journiac, qu'avait consulté le peintre Renoir, en 1898, au début de sa maladie rhumatismale, ne lui avait-il pas déclaré que *“la médecine considérait l'arthritisme comme un mystère à peu près absolu. Tout ce qu'on savait c'est que ça peut devenir grave...”* (2) . Seule, la goutte était connue depuis l'Antiquité, mais cette affection, dont on ignorait tout, était confondue avec d'autres maladies. Il n'y avait aucun traitement efficace, mis à part l'écorce de saule, connue pour soulager les douleurs et qui sera à l'origine de l'Aspirine, et l'antipyrine dont la synthèse ne remonte qu'à 1883. Les rhumatisants étaient, alors, pains bénis pour les charlatans et se tournaient vers le seul traitement paraissant bénéfique : la cure thermale. Encore que, si certains entreprenaient une cure balnéaire avec l'espoir, non seulement de rester en bonne santé, mais aussi de guérir d'une maladie, beaucoup le faisaient pour le plaisir. D'ailleurs Renoir ne disait-il pas *“qu'un médecin ami, en qui il avait la plus grande confiance, parce qu'il ne prescrivait pas de remèdes, lui avait confirmé qu'on envoyait les gens aux eaux uniquement pour les sortir de leurs bureaux et remplacer leurs soucis quotidiens par les émotions du Casino ; que n'allant pas au Casino il pouvait bien aller salir une petite toile dans un coin de campagne* (3) ”.

Depuis le milieu du siècle dernier, des progrès ont été faits dans la connaissance de ces maladies et dans leur traitement. Mais, les rhumatisants en ont-ils tirés bénéfice ? Le rhumatisme est-il toujours vécu comme une fatalité ?

### **Le rhumatisme : une fatalité subie**

Depuis longtemps déjà, des pionniers avaient entrepris de démembrer le fatras des maladies regroupées sous le terme vague de “rhumatisme”. Ainsi au XVI<sup>e</sup> siècle, Guillaume de Baillou, médecin français, avait-il essayé de différencier le rhumatisme articulaire aigu de la goutte (4). Plus tard, en 1800, Auguste-Jacob Landré-Beauvais, opposant à la goutte et au rhumatisme aigu une “goutte asthénique primitive”, avait précisé dans sa thèse (5) la personnalité anatomo-clinique de ce qu'on appellera par la suite : polyarthrite rhumatoïde. Enfin, au début du XX<sup>e</sup> siècle, Archibald Garrod (6) médecin londonien, avait distingué le terme de “rheumatoid arthritis”, de nature inflammatoire, de celui “d'osteoarthritis”, de nature dégénérative. Malgré ces avancées, le concept de rhumatisme, qui remontait à plus de 2 000 ans, était suffisamment ancré dans la mémoire populaire pour apparaître comme une réalité incontournable. Dans sa correspondance, George Sand n'exprimait rien d'autre quand elle écrivait à ses amis : *“le rhumatisme fait partie, je crois, de la vie humaine comme la faim et la soif* (7) ”.

Pour ne parler que de l'Ecole Française, des médecins comme les professeurs Coste et de Sèze à Paris, le docteur Forestier à Aix-les-Bains, puis le professeur Serre à Montpellier, avaient œuvré pour distinguer l'arthrose, c'est à dire l'atteinte dégénérative des articulations, autrement dit l'usure anormale, le vieillissement pathologique articulaire, des arthrites, c'est-à-dire les maladies inflammatoires articulaires, isolant rapidement deux entités : la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, distinction longtemps réfutée par les Anglo-saxons. Ce qui nous paraît aujourd'hui une évidence ne l'avait pas toujours été. Ainsi, en 1931, Coste et Forestier avaient-ils éprouvé le besoin de justifier leur démarche après la mise en garde du professeur Achard, de l'Hôpital Cochin, qui écrivait, en 1929 : *“Votre tentative est intéressante, mais soyez prudents ; il est bien difficile de dissocier les*

*processus inflammatoires des processus dégénératifs*" (8). Ils avaient tenu à préciser qu'il s'agissait dans leur esprit "*non d'une classification étiologique, mais d'un classement syndromatique donc physiopathologique*" (9).

Des maladies curieuses, appelées "Maladies Vedettes" par Fred Sigulier (10), avaient été isolées. Elles s'appelleront plus tard collagénoses, puis connectivites. Elles avaient la particularité d'être la conséquence de la non-reconnaissance par le malade de ses propres organes. On les nommera "maladies auto-immunes" (a), concept qui aura le succès que l'on sait. En bref, un grand travail d'identification et de classement était en cours.

La goutte, longtemps attribuée à des excès alimentaires propres aux gens riches, et donc, de ce fait, objet de beaucoup de caricatures, était désormais reconnue comme une maladie métabolique. Elle se caractérisait par des crises fluxionnaires invalidantes dont le seul traitement connu était la Colchicine. Elles étaient la conséquence d'une déviation du métabolisme de l'acide urique. La cause en était l'absence d'enzymes dont le rôle était d'en réguler la production normale. Grâce à la recherche, cette maladie était sur le point d'être vaincue. Elle bénéficiait de la découverte des urico-freinateurs (11) qui freinaient la fabrication de l'acide urique, et des urico-éliminateurs (12) qui éliminaient la surproduction d'acide urique. Correctement et régulièrement pris, ces traitements supprimaient les crises.

La cortisone, découverte dans les années 1950 par un américain, Philip S. Hench (13), avait paru être le médicament miracle de l'inflammation, mais avait déçu. Non seulement elle pouvait être mal tolérée, favorisant les ulcères d'estomac et la décalcification, mais son action, dans les rhumatismes inflammatoires, n'était que suspensive, non exempte de rebond à l'arrêt. Plus tard, un meilleur usage en fera un médicament irremplaçable.

Les premiers anti-inflammatoires avaient été découverts (14), apportant pour la première fois une action antalgique et anti-inflammatoire bien supérieure à celle de l'Aspirine. Leur inconvénient est une relative mauvaise tolérance digestive, et leur usage doit s'apprécier en fonction du bénéfice qu'ils sont susceptibles d'apporter à l'état rhumatismal pathologique.

Malgré ces progrès substantiels, dans les années 1960, il persistait toujours vis-à-vis des rhumatismes une grande part de fatalisme hérité du passé. Même si c'est dans les années 1860 que Jacques Offenbach écrivait : "*un rhumatisme-entre nous c'était une goutte- m'attendait à la gare et s'emparait d'une jambe, j'avais quelques jours devant moi, je le laissais faire*" (15), dans les années 1960, à un siècle de distance, la réalité quotidienne et le vécu du public et des malades n'étaient pas tellement différents.

## **Le rhumatisme : une fatalité contrôlée**

Pourtant, depuis 1960, grâce à une meilleure analyse clinique et à l'utilisation réfléchie de moyens diagnostics appropriés, des maladies dites nouvelles ont été isolées. On en dénombre plus d'une vingtaine, entre 1949 et 1976. Sans entrer dans les détails, je n'en citerais que deux parce que l'école de Montpellier a participé à leur identification : la chondrocalcinose (16), qui est un rhumatisme métabolique s'exprimant par des crises fluxionnaires articulaires d'allure goutteuse, en rapport

---

(a) *Les maladies auto-immunes sont dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme.*

avec des dépôts de calcium, et la pseudo-polyarthrite rhizomélique (17) qui atteint les personnes surtout âgées, touche les épaules et les hanches et peut être à l'origine d'une vascularite (b), dont l'expression classique est l'atteinte de l'artère temporale à l'origine de maux de tête violents et de cécité irréversible.

Parallèlement des progrès spectaculaires ont été faits en imagerie médicale. Alors que nous n'avions à notre disposition que la radiographie conventionnelle, la tomo-radiographie, artifice permettant la vision d'une région du corps en coupes fines et, dans certaines indications, l'utilisation de produits de contraste pour opacifier les cavités articulaires ou rachidiennes, des techniques nouvelles sont apparues, plus performantes et plus inoffensives : l'échographie, la scintigraphie, le scanner, la résonance magnétique. Victimes de leur succès largement médiatisé, ces techniques font l'objet d'une demande insistante des malades, ce qui n'est pas sans inconvénient au plan économique.

Pendant cette période, le renouvellement rapide des données fondamentales a été impressionnant. Certes, pour le grand public, cela n'a pas été aussi spectaculaire que l'imagerie, tant est puissante la force évocatrice de celle-ci. Ce progrès n'en a pas moins été le responsable principal du grand dynamisme de la spécialité. Citons les avancées en immuno-pathologie, les études génétiques prometteuses, en particulier les travaux sur le système HLA (18), une meilleure connaissance des mécanismes de l'inflammation et de ses facteurs, une vision plus approfondie du métabolisme de l'os et du cartilage et une meilleure approche des facteurs biomécaniques intervenant sur la détérioration articulaire. Ceci n'a pu que favoriser des retombées thérapeutiques, parfois effectives, sinon futures ou en cours d'évaluation.

### Trois exemples de rhumatismes

Il est évident que la notion de rhumatisme recouvre, désormais, tout un ensemble de maladies intéressant l'appareil locomoteur. Dans ces conditions, il n'est pas question de passer en revue toute la pathologie rhumatismale. Aussi, afin de mieux illustrer ce dynamisme, quoi de mieux que de prendre trois exemples de maladies rhumatismales, choisies pour leur fréquence, leur agressivité ou leur coût économique : l'arthrose, l'ostéoporose et la polyarthrite rhumatoïde.

#### L'ARTHROSE

C'est la maladie articulaire la plus fréquente. Elle concernerait neuf à dix millions de personnes en France. C'est aussi la maladie articulaire la plus connue du grand public, mais que de bêtises a-t-on dites à son propos : que c'est une maladie de vieux, que cette maladie empêche de faire du sport, qu'il n'y a rien à faire, qu'elle rend obligatoirement invalide avec comme seule perspective une petite voiture d'infirme. Tout cela mérite d'être nuancé !

L'arthrose est une affection articulaire destructrice, potentiellement invalidante, atteignant cliniquement en France 3.500.000 malades. Comme elle est favorisée par le vieillissement, elle touche 70% des plus de 65 ans. Au plan de la santé publique, son coût est d'autant plus important que l'âge moyen de la population augmente et que l'arthrose s'exprime plus souvent et plus longtemps. En 2002, le

---

(b) Vascularites : groupe de maladies impliquant l'inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins d'origine surtout immunologique.

coût était évalué à plus de 1,6 milliard d'euros, soit environ 1,7 % des dépenses de l'assurance maladie. La moitié de ces dépenses était attribuable à la prise en charge hospitalière, avec plus de 800 millions d'euros. 13 millions de consultations avaient été effectués annuellement et les coûts des prescriptions médicamenteuses avaient représenté 570 millions d'euros. La progression des coûts médicaux directs par rapport à 1993 (+156 %) s'expliquait essentiellement par la croissance du nombre de patients traités (+54 %), le coût par patient s'étant accru de 2,5 % par an (19).

L'arthrose est une usure anormale des articulations sans infection, ni inflammation particulière. C'est un véritable syndrome qui affecte l'ensemble des tissus de l'articulation, ainsi que les tendons et les muscles qui s'y rattachent. Elle se caractérise par trois lésions anatomiques : l'usure du cartilage articulaire qui se fissure et se creuse d'ulcérations, l'atteinte de l'os lui-même qui se décalcifie par endroits (ostéoporose) et se condense en d'autres au niveau des zones de pression (ostéosclérose sous-chondrale), la formation sur les bords de l'articulation de petites excroissances osseuses : les ostéophytes (c) (les fameux "becs de perroquet" de l'arthrose rachidienne). Ces lésions peuvent s'accompagner d'une synovite (d), qui correspond à l'inflammation de l'enveloppe de l'articulation avec épanchement liquidien.

Les premiers symptômes apparaissent généralement à partir de 45-50 ans, mais la maladie, il faut le souligner, commence souvent bien plus tôt dans la vie. Les causes sont multiples en dehors de l'âge. Le facteur génétique semble prédominant. La notion d'arthrose familiale est bien démontrée pour les arthroses du genou, de la hanche et de la main.

Le signe clinique le plus important est d'abord **la douleur** qui est dite de type "mécanique" c'est à dire déclenchée et aggravée par le mouvement ; elle cesse ou s'atténue plus ou moins complètement au repos ; elle est moins importante le matin, puis elle augmente dans la journée pour être maximale le soir ; elle gêne traditionnellement l'endormissement ; elle réapparaît chaque fois que l'articulation concernée est soumise à un effort : la marche pour l'arthrose de hanche, la descente d'escalier pour le genou, lever le bras pour l'épaule... Les variations climatiques semblent avoir une influence sur la douleur sans que l'on sache très bien quel en est le mécanisme d'action. C'est ensuite **la gêne fonctionnelle** qui correspond à une limitation de la mobilité de l'articulation touchée par l'arthrose.

Les articulations arthrosiques ne sont, en principe, ni rouges, ni chaudes. Elles peuvent être gonflées lorsque s'installe un épanchement liquidien (épanchement de synovie), ce qui est particulièrement fréquent au niveau des genoux. A la longue, les ostéophytes provoquent des déformations articulaires, surtout visibles aux mains et aux genoux. Il faut souligner que l'état général du patient est toujours bon et que les examens biologiques ne révèlent aucun signe d'inflammation.

Quatre signes radiologiques sont caractéristiques : un pincement de l'interligne articulaire par destruction et diminution de l'épaisseur du cartilage ; une condensation osseuse sous ce dernier ; une présence d'excroissances osseuses ou

---

(c) *Ostéophyte : excroissance exubérante se développant au contact d'une articulation altérée.*

(d) *Synovite : Inflammation de la synoviale (membrane tapissant l'intérieur de la capsule des articulations mobiles). La synovie ou liquide synovial est le liquide produit par la membrane synoviale.*

ostéophytes ; une présence de géodes <sup>(e)</sup> dans l'os autour de l'articulation. Il faut souligner qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'importance des signes radiographiques et les symptômes ressentis ; une arthrose importante sur la radiographie peut rester latente ; inversement, une arthrose très douloureuse peut ne présenter que de modestes altérations radiologiques. Le fait est caractéristique dans le cas des arthroses vertébrales qu'elles soient cervicales ou lombaires, une crise de cervicalgie ou de lombalgie guérira, pourtant les signes radiographiques ne disparaîtront pas. La radiographie suffit au diagnostic. La Scintigraphie osseuse, l'Imagerie par Résonance Magnétique, l'Arthroscanner sont inutiles.

Sur le plan du traitement, cette maladie reste toujours dépendante des mesures d'hygiène telles qu'éviter le surpoids, éviter le surmenage articulaire, et faire de la kinésithérapie visant à protéger et entretenir la fonction articulaire. Si le repos est nécessaire en crise, maintenir une activité physique régulière est recommandé. Peu de sports sont déconseillés, à part le football et certains sports d'équipes.

Les antalgiques et les anti-inflammatoires sont indiqués en cas de douleurs mais les utiliser comme chondro-protecteurs <sup>(f)</sup> a été discuté. De nouveaux médicaments ont fait leur apparition, susceptibles d'être des protecteurs du cartilage : la diacérhéine, la chondroïtine-sulfate, la glucosamine et les insaponifiables d'avocatsoja. Cependant, l'expérience montre qu'ils ont seulement une activité symptomatique significative sur la douleur et le maintien de la fonction. La hyaluronidase en injections intra articulaires est une alternative thérapeutique locale de fond intéressante. Elle joue, par exemple en injection dans le genou, le rôle d'un lubrifiant qui sera d'autant plus actif que l'injection sera précoce.

Insistons sur deux thérapeutiques bien connues : la balnéothérapie et la chirurgie. La **balnéothérapie** est d'usage très ancien. Peu importe que certaines stations thermales proposent des eaux sulfureuses, chaudes et légèrement radioactives, que d'autres offrent des eaux contenant du chlorure de sodium ou que certaines soient renommées pour leurs boues. Que ces eaux soient utilisées en douche-jet, en douche-massage, en douches sous-marines, en bains très chauds, en piscine, l'essentiel est que la vie bien réglée et hygiénique que mène le curiste mette ses articulations au repos, tandis que les massages et les séances de kinésithérapie tonifient sa musculature et que la rééducation en piscine joue un rôle particulièrement favorable, se faisant en décharge. Il faut cependant relativiser l'efficacité des cures qui n'ont qu'un effet symptomatique sans action sur l'évolution de la maladie.

La **chirurgie** peut être une chirurgie préventive permettant de rétablir des conditions mécaniques correctes en cas d'anomalie de l'articulation : luxation congénitale de hanche, genu varum <sup>(g)</sup>, scoliose ou séquelles traumatiques... Le dépistage des anomalies articulaires congénitales, suivi d'une correction dans l'enfance, est d'une importance capitale pour éviter l'apparition d'une arthrose douloureuse à l'âge adulte. La chirurgie peut être aussi curative dans les cas évolués les plus invalidants ; des prothèses de hanche, de genou, de doigt, d'épaule ou de cheville peuvent être proposées au malade, afin de remplacer l'articulation altérée au-delà des possibilités thérapeutiques médicales.

(e) Géode : trou à l'emporte-pièce dans l'os.

(f) Chondro-protecteur : substance protectrice du cartilage.

(g) Genu varum : déformation des genoux en parenthèse se caractérisant par une position de la cuisse et de la jambe formant un arc dont la concavité est interne.

Ainsi, malgré l'absence de thérapeutique étio-pathogénique, les traitements symptomatiques actuels évitent toute invalidité.

### L'OSTÉOPOROSE

C'est un enjeu majeur de santé publique, puisqu'on estime à 200 millions le nombre de personnes souffrant de cette pathologie dans le monde et qu'elle touche 30 à 40% des femmes après la ménopause et 50% des femmes au-delà de 75 ans.

L'ostéoporose, qui se définit comme une diminution de la trame osseuse avec détérioration de la microarchitecture de l'os, a pour effet de fragiliser ce dernier et d'être à l'origine de fractures invalidantes. La raison en est que la masse osseuse diminue avec l'âge et avec la carence en hormones féminines (œstrogènes). Elle touche moins souvent les hommes que les femmes et atteint exceptionnellement les enfants.

Différents facteurs de risques facilitant la décalcification ont été identifiés. J'insisterai surtout sur l'hérédité, les régimes carencés en calcium, en vitamine D et en protéines. La consommation excessive de tabac, d'alcool, de café, la sédentarité, la cortisone au long cours et différentes maladies peuvent aussi être causes d'ostéoporose.

Celle-ci est une maladie muette, insidieuse, qui ne se révèle que quand elle se complique de fractures. Un signe d'alarme, cependant, est la diminution de la taille à partir d'un certain âge. Les sites les plus exposés aux conséquences fracturaires de l'ostéoporose sont le poignet, les vertèbres et le col du fémur. La fracture du poignet, après une chute banale, est un signe révélateur précoce de la décalcification. Les fractures vertébrales improprement appelées "tassements vertébraux", termes trompeurs, surviennent 10 ans après une ménopause. La fracture du col du fémur est caractéristique de la décalcification du vieillard. Ces fractures se traduisent par des douleurs mécaniques invalidantes. Elles nécessitent immobilisation, hospitalisation, voire traitement chirurgical. C'est dire si leur retentissement économique est coûteux. Une étude récente montre que le coût total des fractures ostéoporotiques pour six pays européens est de 31 milliards d'euros (20). Surtout elles peuvent être cause de décès chez la personne âgée.

Face à l'ampleur et à la gravité de cette épidémie silencieuse et coûteuse, le dépistage précoce et des mesures de prévention sont nécessaires. Nous avons appris à rechercher les facteurs de risque, d'une part, par des questionnaires qui visent à les dépister, d'autre part, par la densitométrie par absorptiométrie aux rayons X qui permet de connaître la densité osseuse. C'est la technique de dépistage la plus utilisée, sous réserve qu'elle ne permet pas de connaître la qualité de la structure osseuse. La prévention est capitale. Il est recommandé de faire de l'exercice physique, au minimum trente minutes, au moins trois fois par semaine, par exemple de la marche, de la course à pieds, du tennis ou du jardinage ; il est conseillé de manger des aliments riches en calcium afin de combler les besoins du corps sans qu'il ait à puiser dans ses réserves, c'est-à-dire les os. Ce sont dans les laitages que l'on trouve essentiellement le calcium en quantité suffisante ; il faut donc en prendre régulièrement. Une supplémentation calcique est tout à fait justifiée. Il est capital, aussi, d'avoir un apport suffisant en vitamine D, car celle-ci améliore l'absorption du calcium dans l'intestin et participe à la fixation de ce dernier dans les os. Sa forme active est synthétisée dans la peau quand celle-ci est exposée aux rayons UV du soleil. Mais, même si, dans nos régions, l'ensoleillement est important, cette synthèse

est toujours réduite chez le sujet âgé. Ce dernier s'expose, en effet, rarement au soleil, ou ne peut le faire quand il vit en institution ou qu'il est confiné à domicile. Par ailleurs, les apports alimentaires en vitamine D, que l'on trouve essentiellement dans les poissons, sont toujours insuffisants. Enfin, avec la ménopause et l'âge, le métabolisme de la vitamine D est perturbé... Aussi, une récente recommandation du GRIO <sup>(h)</sup> souligne qu'il est tout à fait légitime de traiter même sans dosage préalable les personnes les plus à risque, dont les 10 millions de Français de plus de 65 ans <sup>(21)</sup>.

En cas de risque fracturaire avéré, les mesures hygiéno-diététiques de la prévention sont à poursuivre. Il faut veiller à prévenir les chutes chez les personnes âgées. Mais un traitement médicamenteux est nécessaire. On propose, alors, des traitements comme les biphosphonates <sup>(i)</sup>, qui préviennent la perte de masse osseuse et réduisent la fréquence des fractures ou comme les SERM <sup>(j)</sup>, qui se révèlent une alternative intéressante au traitement hormonal substitutif tant dans la prévention que dans le traitement curatif de l'ostéoporose vertébrale. Quant à l'hormonothérapie à base d'œstrogènes de substitution, pour pallier leur déficit dû à la ménopause et freiner la perte osseuse liée à celle-ci, elle est à discuter dans certains cas, mais elle est de plus en plus contestée car les derniers travaux ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein. La parathormone synthétique <sup>(k)</sup>, en injections, est réservée aux formes particulièrement graves. Elle suscite un grand intérêt dans le traitement de l'ostéoporose grâce à sa capacité à stimuler la formation de nouvel os. Cet effet offre un avantage marqué par rapport aux thérapies actuellement disponibles qui ralentissent la résorption et la perte osseuse.

#### LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

C'est la maladie auto-immune la plus fréquente : 21 millions de personnes dans le monde, 3 millions en Europe et 250.000 en France, soit 0,3-05% de la population, en souffrent. Son coût économique est chiffré à environ 250 millions d'euros par an <sup>(22)</sup>. Elle touche principalement les femmes. Elle entraîne dans 20-30% des cas une invalidité grave. Parmi des personnalités connues qui ont souffert de cette maladie, citons les peintres Renoir et Dufy <sup>(23)</sup>, et la chanteuse Edith Piaf.

Son origine est dans un dérèglement immunitaire de cause inconnue avec production excessive de substances pro-inflammatoires appelées cytokines, parmi lesquelles on trouve le facteur de nécrose tumorale alpha (le TNF $\alpha$ ) et les interleukines <sup>(l)</sup> 1 et 6 (IL1, IL6). Bien qu'il y ait 10% de cas familiaux, il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire et elle ne peut actuellement être considérée comme de nature génétique.

*(h) GRIO : Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose.*

*(i) Ce sont l'Étidronate, le Cladronate, le Tiludronate, le Pamidronate, l'Alendronate, le Risedronate, l'Ibandronate et le Zoledronate.*

*(j) SERM : sigle qui signifie en anglais Selective estrogen receptor modulator. Ce sont le Raloxifène, le Tamoxifène, le Basedoxifène.*

*(k) Le Tériparatide est un polypeptide formé des 34 acides aminés qui constituent la partie biologiquement active de l'hormone parathyroïdienne.*

*(l) Les interleukines sont des protéines naturelles produites par le système immunitaire qui agissent sur le système immunitaire lui-même en servant de messenger entre les cellules de ce système.*

Ce rhumatisme inflammatoire touche toutes les articulations de manière bilatérale et symétrique ; il se manifeste cliniquement par des douleurs nocturnes avec des réveils difficiles et un enraidissement matinal caractéristique. La maladie a une prédilection pour les poignets et les doigts qui se tuméfient, se déforment, se désarticulent et s'enraidissent avec pour conséquence une invalidité en l'absence de traitement. L'évolution se fait généralement par poussées de durée et d'intensité variables, entrecoupées de périodes de rémission, avec, à terme, soit une guérison, ce qui est plutôt rare, soit une stabilisation des lésions, soit, le plus souvent en l'absence de traitement, une extension de l'atteinte articulaire avec apparition de lésions du cartilage, de l'os ou des tendons, aboutissant à une destruction articulaire.

Le diagnostic doit être aussi précoce que possible, afin de permettre une prise en charge immédiate du malade. L'idéal est qu'un traitement soit mis en train dans les trois premiers mois de la maladie. Tout retard ne peut qu'être source de séquelles irréversibles. Ce diagnostic s'appuie sur la présence des signes cliniques témoins des atteintes inflammatoires des articulations, mais également sur l'existence de signes biologiques témoins de l'inflammation : augmentation de la VS, de la protéine C réactive et anémie. Enfin, une réaction spécifique, la réaction de Waaler-Rose, peut mettre en évidence la présence de facteur rhumatoïde ; malheureusement, celle-ci peut être négative. Quant aux signes radiographiques, ceux-ci sont toujours tardifs et donc d'aucun secours dans un diagnostic précoce. Ce dernier n'est donc pas aisé, d'autant que les symptômes observés peuvent correspondre à d'autres maladies dont le traitement et le pronostic sont différents. Aussi a-t-on proposé, dès 1984, des critères de diagnostic qui ont été réévalués et modernisés, en 2009, pour intégrer les nouveaux outils diagnostiques que sont les Facteurs Rhumatoïdes et les anticorps anti-CCP (24). Compte tenu de ces difficultés, un avis spécialisé auprès d'un rhumatologue est donc nécessaire, dès l'installation de la maladie. Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi, et des retards de diagnostic, qui s'étalent entre 3 et 10 ans, sont trop fréquemment observés !

Le traitement repose, naturellement, sur l'utilisation à la demande d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. Mais depuis quelques années, le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde a été bouleversé par l'arrivée de nouveaux traitements. En 1980, le méthotrexate apparaît. À condition d'être prescrit très tôt, il se révèle efficace pour améliorer la vie des malades, mais insuffisant pour arrêter le cours de la maladie. Depuis 1993, l'immunothérapie ciblée (m) a révolutionné le traitement de cette maladie. Elle met en œuvre des molécules issues du monde biologique, dérivées de molécules naturelles, obtenues par les biotechnologies, autrement dit par génie génétique. Leur rôle est d'agir spécifiquement sur la substance suspectée d'enclencher ou d'aggraver l'inflammation. Deux variétés de traitements anti-TnF $\alpha$  sont utilisées : les anticorps monoclonaux (n) (l'infliximab et l'adalimumab) qui bloquent les molécules du TnF $\alpha$  et l'empêchent d'aller vers les cellules cibles, et le récepteur soluble du TnF $\alpha$  (l'étanecerp) qui attire comme un aimant les molécules

---

(m) *Biothérapie qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes maladies. Par extension, elle désigne également toute thérapie utilisant des protéines produites par les cellules du système immunitaire, sans que l'objectif soit nécessairement la stimulation de l'immunité.*

(n) *Les anticorps monoclonaux sont des anticorps reconnaissant le même déterminant antigénique, car issus d'une seule lignée de plasmocytes, provenant d'une seule cellule.*

du TnF $\alpha$  et les bloque avant qu'elles n'atteignent la cellule cible. Ces nouveaux traitements sont dans l'ensemble bien supportés, tant sur le plan infectieux, dont le risque apparaît à l'usage très modéré, que sur le plan tumoral, dont le risque est nul. Avec ces nouvelles thérapeutiques, le rhumatologue ne se contente plus de soulager des symptômes, il est désormais bien armé pour éviter les destructions articulaires. C'est ce qu'on appelle la rémission. De plus, sous l'impulsion de l'Ecole Montpelliéraine et du professeur Sany, une prise en charge pluridisciplinaire s'est imposée, faisant appel à la kinésithérapie, l'ergothérapie, l'orthopédie et le soutien psychologique, appuyant l'action des médicaments symptomatiques et des traitements de fond (25). Efficaces dans près de 7 cas sur 10, ces traitements permettent aux patients de reprendre une vie quasi-normale, sous réserve que leur prescription soit précoce.

### **Que penser des traitements non conventionnels ?**

Les trois exemples, ci-dessus exposés, montrent que, de nos jours, les affections rhumatismales peuvent être améliorées et qu'une vie quasi normale est possible, à condition, toutefois, qu'un diagnostic précis soit posé et qu'un traitement bien ciblé soit mis en train. Cependant, à l'évidence, ces maladies ne sont pas encore curables. Dans ces conditions, y-a-t-il place pour des traitements traditionnels appelés, de nos jours, "médecines douces" ? Ces pratiques non conventionnelles, qui ne s'appuient sur aucuns concepts scientifiques, sont tolérées en France.

### **LES RÉGIMES**

Pendant longtemps un régime pauvre en purines a été conseillé dans la goutte ; il était restrictif en abats et en alcool fort. A cause de l'efficacité des traitements actuels, un tel régime ne s'impose plus avec la même rigueur. Un régime abusivement restrictif en laitage, sous prétexte qu'une alimentation lactée comporte un risque hypercholestérolémiant, est nuisible. Quant aux régimes susceptibles d'agir dans la polyarthrite rhumatoïde (26), outre le fait qu'étant très restrictifs ils sont difficiles à observer, leurs résultats sont sujets à caution du fait d'une méthodologie discutable. Seul reste de mise un régime hypocalorique afin de réduire les surcharges pondérales qui aggravent mécaniquement les articulations porteuses, comme les hanches ou les genoux.

### **L'ACUPUNCTURE**

L'efficacité des techniques d'acupuncture est toujours discutée. Un certain consensus existe quant à l'effet antalgique dans certaines affections rhumatismales comme l'épicondylite, les lombalgies et l'arthrose, alors qu'à l'inverse des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde sont peu influencées par celle-ci (27).

### **L'HOMÉOPATHIE**

Quant à l'homéopathie, aucune action efficace n'a pu, jusqu'à ce jour, être démontrée selon les critères scientifiques admis dans l'appréciation des effets thérapeutiques.

## LES MANIPULATIONS

Restent les manipulations. Sont surtout bien codifiées les manipulations vertébrales indiquées en cas de douleur du rachis en rapport avec un ou plusieurs dérangements vertébraux. Il s'agit de techniques manuelles définies comme une *“manœuvre unique, brève et sèche qui porte un segment mobile au-delà de son jeu habituel tout en restant dans les limites anatomiques”* (28). Licites, ces manipulations sont réglementées par l'article 75 de la loi du 4 mars 2002. Le décret d'application du 25 mars 2007 détermine les actes autorisés en ostéopathie et les conditions d'exercice de cette discipline. L'article 1 précise que *les praticiens justifiant d'un titre d'ostéopathe sont autorisés à pratiquer des manipulations ayant pour seul but de prévenir ou de remédier à des troubles fonctionnels du corps humain, à l'exclusion des pathologies organiques qui nécessitent une intervention thérapeutique, médicale, chirurgicale, médicamenteuse ou par agents physiques*. L'article 2 dispose que *les praticiens mentionnés à l'article 1<sup>er</sup> sont tenus, s'ils n'ont pas eux-mêmes la qualité de médecin, d'orienter le patient vers un médecin lorsque les symptômes nécessitent un diagnostic ou un traitement médical, lorsqu'il est constaté une persistance ou une aggravation de ces symptômes ou que les troubles présentés excèdent son champ de compétences*. Il apparaît donc que, si les manipulations sont de nos jours admises en France, elles doivent impérativement être effectuées sous contrôle médical, dès lors que l'état pathologique du patient dépasse les compétences de l'ostéopathe.

Les médecines douces sont innombrables car souvent fondées sur des pratiques traditionnelles. Eu égard aux possibilités thérapeutiques actuelles, ces moyens sont devenus accessoires et leur efficacité peut même être discutée, d'autant qu'il n'y a pas un rhumatisme mais des rhumatismes. Il est donc illusoire de croire que des traitements “miracles” suffiront à traiter ces derniers. D'ailleurs, le professeur Serre s'insurgeait, à juste titre, contre la *“cohorte des traitements marginaux appliqués sans discernement et capables de faire perdre un temps précieux, précisément s'ils calmaient temporairement la douleur ou masquaient, pendant un temps, les symptômes”* (29). Néanmoins, puisque ces médecines douces, susceptibles d'être des soutiens psychologiques utiles, sont acceptées, leur éventuel emploi, en appoint des traitements classiques, doit être soumis à la condition expresse qu'un diagnostic ait été préalablement établi par un médecin.

## Le rhumatisme : une fatalité maîtrisée ?

Il est clair que la prise en charge de ces maladies n'est plus ce qu'elle était, il y a 50 ans. La rhumatologie connaît aujourd'hui une révolution, qui ressemble à celle que la cancérologie a connue, il y a quelques années : les thérapies sont de plus en plus ciblées, entraînant moins d'effets secondaires. Les perspectives de la recherche sont prometteuses. Parmi les très nombreux travaux actuellement en cours, j'en ai sélectionné, dans la littérature médicale, quelques-uns parmi les plus récents et les plus encourageants.

Dans le domaine de l'**arthrose**, des avancées spectaculaires sont à souligner. Les travaux récents, tant cliniques que fondamentaux, confirment bien l'importance des facteurs génétiques de l'arthrose (30) mais révèlent aussi la complexité de leur étude, tant est grand le nombre de gènes, codant pour de nombreux constituants du cartilage, susceptibles être impliqués. Une première transplantation, chez l'homme,

de cellules cartilagineuses venant du malade, présentée comme une alternative à la greffe de genou a été effectuée, en 1994 (31). Lors de cette intervention, les chondrocytes (o), obtenus à partir de cartilage sain et réinjectés après forage à l'endroit de la lésion, combleraient petit à petit la cavité, et, en quelques mois, l'articulation redeviendrait fonctionnelle. Cette technique sophistiquée, séduisante et prometteuse a pour l'instant l'inconvénient d'être fort onéreuse. Le fait est que, suite à l'étude des cas publiés dans le monde, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé, le 8 décembre 2010, que *les preuves sont insuffisantes pour affirmer que l'autogreffe de chondrocytes a une efficacité supérieure aux autres techniques* et que *compte tenu du coût de cette technique, les rapports d'évaluation concluent tous à la nécessité d'évaluer son rapport coût-efficacité lors d'études bien conduites* (32). Tout récemment, des chercheurs américains de l'Université de Columbia (33), utilisant un dispositif spécial et un facteur de croissance, ont réussi chez des lapins à reconstituer dans sa totalité un condyle huméral sans avoir recours à une greffe exogène. À l'aide d'une imagerie tridimensionnelle d'une patte avant de lapin, les chercheurs ont d'abord conçu par informatique une structure anatomiquement compatible pour remplacer le condyle. Il s'agit d'une structure "en grille", où les microchaînon s'interconnectent dans l'espace. Composée d'un mélange d'hydroxyapatite (p), elle est imprégnée d'un gel de collagène et d'un facteur de croissance, le TGFB3. Après exérèse totale de la surface articulaire et une fois le dispositif greffé chez l'animal, la régénération cartilagineuse a été possible uniquement par le recrutement des propres cellules de l'hôte, sans nécessité de transplantation *ex vivo*. La régénération *in vivo* s'est affranchie ainsi des problèmes liés au rejet immunologique, à la transmission de pathogènes et à la tumorigénèse. Ces résultats suggèrent que l'approche régénérative sans transplantation cellulaire puisse être applicable à l'homme pour réparer des lésions articulaires touchant le cartilage et la synoviale, en cas d'arthrose, de traumatisme ou d'ostéonécrose. Ce serait, alors, une avancée considérable.

Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** a bénéficié des progrès de la recherche fondamentale et clinique, qui ont permis l'émergence de nouveaux concepts thérapeutiques, en particulier celui de l'immunothérapie ciblée. Les anti-TNF $\alpha$  ont connu un succès retentissant dans la polyarthrite rhumatoïde, mais les cas de non-réponse ou d'échappement secondaire ont incité à rechercher d'autres cibles thérapeutiques. Les cibles cytokiniques potentielles sont nombreuses dans la Polyarthrite Rhumatoïde, mais celles, dont l'inhibition a débouché sur des traitements efficaces à ce jour, le sont moins. Un anticorps monoclonal anti lymphocyte B, le rituximab, est utilisé avec succès, depuis 1997. D'autres cibles semblent encourageantes, mais encore en cours d'évaluation (34). L'abatecept bloque le lymphocyte T impliqué dans l'inflammation de la polyarthrite. Les effets locaux et systémiques de l'IL6 en font une cible séduisante, aussi l'inhibition de l'IL-6 est-elle l'une des options les plus intéressantes et des essais cliniques du Tocilizumab (anti-IL6) ont largement prouvé son efficacité clinique et structurale avec une tolérance rassurante, mais des registres de surveillance sont nécessaires à long terme. L'IL1, enfin, connaît un grand retour avec de nouvelles molécules inhibitrices comme le

(o) *Chondrocytes : cellules composant le cartilage.*

(p) *L'hydroxyapatite est une espèce minérale de la famille des phosphates. Principale composante de l'émail dentaire, elle peut être utilisée comme substance de remplissage pour remplacer un os amputé, et comme enduit pour favoriser les implants prothétiques.*

canakinumab. D'autre part, des associations thérapeutiques sont de plus en plus conseillées, à l'instar de ce qui se fait en cancérologie (35). Ce serait ainsi une option thérapeutique efficace dans la prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde, notamment en cas de contre-indication aux biothérapies. Il s'agit encore de travaux de recherche, mais ils sont pleins d'espoir.

En matière d'**ostéoporose**, les recherches actuelles portent sur une meilleure appréciation de la fragilité osseuse. La contribution à celle-ci des propriétés architecturales de l'os cortical et de l'os trabéculaire sont communément admises depuis que l'on dispose de techniques d'imagerie sophistiquées comme le scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT). Mais on a peu de données concernant l'importance de l'âge sur l'une et l'autre des composantes de la dégradation osseuse. Des études récentes ont révélé clairement que se produit à la ménopause, d'une part, une modification différentielle de l'os selon que la femme est ostéoporotique ou non, et, d'autre part, une perte corticale avant toute manifestation ostéoporotique. Reste encore à déterminer la relevance clinique de ces constatations ainsi que les conséquences thérapeutiques éventuelles (36). Par ailleurs, une meilleure maîtrise du traitement par la vitamine D est recherchée. Si un consensus existe pour admettre que ce traitement est capital pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, des discussions existent sur la dose idéale. L'Institute Of Medicine vient en effet de publier des recommandations qui préconisent un apport de vitamine D de 600 UI par jour jusqu'à 70 ans et de 800 UI par jour au-delà, estimant qu'atteindre une concentration sérique de 50 nmol/l est suffisant pour la santé osseuse. Pour sa part, l'International Osteoporosis Foundation persiste à recommander un apport journalier de 800 à 1000 UI chez les plus de 60 ans, avec pour objectif un taux sérique de 75 nmol/l (30 ng/ml) permettant une réduction optimale des chutes et des fractures. Des prises plus importantes, quant à elles, n'ont pas fait la preuve de leur utilité et on peut même s'interroger sur leur éventuelle toxicité (37). Enfin, des travaux récents portent sur la réduction de l'activité des ostéoclastes (q). En agissant au niveau de la cathepsine K, une collagénase qui dégrade la matrice osseuse, il est possible d'inhiber la résorption osseuse sans affecter la survie des ostéoclastes. Ces derniers continuent dès lors d'envoyer des signaux aux ostéoblastes (r), ce qui signifie que la formation osseuse n'est pas affectée comme c'est le cas avec les autres agents anti-résorptifs. L'odanacatib, qui inhibe cette cathepsine K, a donné des résultats encourageants. Son administration sur plusieurs années et contre placebo a montré des résultats en densitométrie osseuse réellement impressionnants et sans effets secondaires marquants (38). Une autre voie prometteuse est explorée depuis peu, celle de l'utilisation du denosumab, considéré comme une des dix découvertes les plus importantes en 2010. Il faut savoir que, dans le processus complexe de l'ossification, intervient un médiateur, le Ligand. Il s'agit d'une molécule libérée par les ostéoblastes et les cellules stromales qui présente un site "conformationnel" qui lui permet de "reconnaître" une molécule *réceptrice* appelée RANK (s) se trouvant à la surface des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. Elle s'y encastre dans un site topologiquement *complémentaire*. Cela pour effet de stimuler la maturation des

(q) *Ostéoclaste* : cellule ayant une action destructrice sur le tissu osseux.

(r) *Ostéoblaste* : Cellule jeune, d'origine mésenchymateuse, sécrétant la matrice osseuse. Il a un double rôle : construire l'os, et activer l'ostéoclaste.

(s) *RANK*: Receptor Activator for Nuclear Factor kappa.

ostéoclastes, de les activer et d'inhiber leur apoptose <sup>(t)</sup>. Le dénosumab (anticorps monoclonal entièrement humain) bloque l'interaction entre le RANK et son Ligand et inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, ce qui réduit la résorption osseuse. Cinq ans de traitement par dénosumab chez les femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique a permis une réduction à long terme des facteurs de résorption osseuse, majorant la densité minérale osseuse au rachis et à la hanche et diminuant le risque fracturaire <sup>(39)</sup>.

Même la vénérable **goutte**, cette belle endormie depuis 40 ans, bénéficie de la recherche récente. Le renouveau thérapeutique semble prometteur. La génétique de la goutte est en pleine mutation <sup>(40)</sup>. On a découvert récemment de nombreuses protéines codées par des gènes qui modulent la réabsorption et la sécrétion des urates. On les désigne sous le terme de "transportosome" de l'acide urique. Ils permettent de mieux comprendre le mode d'action des uricosuriques et d'ouvrir de nouvelles avenues thérapeutiques, l'hyperuricémie de 90 % des goutteux résultant d'un déficit d'élimination rénale des urates. On comprend aussi mieux comment l'acide urique agit en dehors et surtout dans la cellule (rôle pro-oxydant) et, partant, son lien avec les maladies rénales et vasculaires. On conçoit mieux comment les cristaux d'acide urique stimulent "l'inflammasome", à l'origine de la sécrétion d'IL-1  $\beta$  déclenchant la réaction inflammatoire, laquelle peut être jugulée par des anti-IL-1. On assiste donc, actuellement, à l'entrée de la vieille goutte dans l'ère de la biothérapie moderne. De nouvelles molécules sont disponibles dans le domaine des inhibiteurs de la xanthine oxydase (febuxostat) et en attente dans le domaine des uricolytiques (PEG-uricase), couvrant ainsi les trois points d'impact pharmacologique des hypo-uricémiants (formation, dégradation, excrétion) <sup>(41)</sup>. Cela ouvre des perspectives de traitement par les biothérapies, tout à fait révolutionnaires.

Ces quelques travaux, parmi les plus récents, témoignent, avec beaucoup d'autres, de l'extraordinaire dynamisme de la Spécialité. Il n'est besoin d'être grand clerc pour prévoir que la rhumatologie de l'avenir sera prédictive du fait des progrès rapides des recherches génétiques, ce qui permettra de sélectionner les individus à risque et de mieux cibler les thérapeutiques. Par ailleurs, la thérapie génique <sup>(u)</sup> est riche d'espoir. Totalement expérimentale pour l'instant, elle a déjà donné lieu à de nombreux essais cliniques dans différentes affections, non seulement pour réparer un gène déficient dans une maladie héréditaire, mais aussi pour traiter une maladie non héréditaire, létale ou non létale mais très invalidante comme la polyarthrite. Le premier protocole appliqué à cette pathologie date de 1996 <sup>(42)</sup>, le but était de bloquer l'action de l'interleukine 1, l'une des principales responsables de la dégradation du cartilage. Celle-ci agit à la façon d'une clef qui doit entrer dans sa serrure pour ouvrir la porte qui libère l'inflammation. Les chercheurs ont donc tenté de bloquer la serrure située sur les cellules de défense avec une autre clef. Pour cela, ils ont produit une séquence génique destinée à créer un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1Ra) et l'ont introduite à l'aide d'un rétrovirus rendu inoffensif. Depuis, au vu du succès rencontré, d'autres protocoles ont suivi aux USA, en France, en Allemagne

(t) Apoptose : mort cellulaire programmée.

(u) Biothérapie qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie. Cette thérapie vise à remplacer un allèle mutant défectueux par un allèle fonctionnel ou à surexprimer une protéine dont l'activité aurait un impact thérapeutique.

ou au Japon. Tous s'accordent à dire que cette approche thérapeutique est prometteuse. Cependant la prudence reste de mise, après les complications leucémiques rencontrées en France, dans le traitement des bébés-bulles.

A Montpellier, Christian Jorgensen, directeur de l'unité INSERM U844, intitulée "Cellules Souches Mésoenchymateuses, Environnement Articulaires et Immunothérapies de la Polyarthrite Rhumatoïde", a pour objectif le développement d'immunothérapies innovantes de la polyarthrite rhumatoïde, à partir des connaissances fondamentales acquises sur les interactions entre les cellules mésoenchymateuses (v), les cellules dendritiques (w) et les lymphocytes T impliqués dans l'induction et la régulation de cette pathologie auto-immune inflammatoire. Dans un premier temps, le laboratoire a développé des vecteurs viraux afin d'exprimer des gènes thérapeutiques et validé cette approche dans des modèles expérimentaux d'arthrite. Dans un deuxième temps, la faisabilité d'utiliser des cellules dendritiques pour moduler la réponse auto-immune caractéristique de cette pathologie a été également démontrée. Parallèlement, a été développée une méthode d'expansion des cellules souches mésoenchymateuses dans la perspective de combiner la réparation du cartilage, la sécrétion *in vivo* de molécules thérapeutiques et les propriétés immunosuppressives de ces cellules dans l'arthrite (43). Christian Jorgensen coordonne aussi un projet européen, basé sur la thérapie cellulaire de l'arthrose. Les équipes de recherche constituant le programme ADIPOA s'attellent à valider un nouveau concept de traitement basé sur l'utilisation des cellules souches adipocytaires (Cellules stromales ou ASC). Ces dernières possèdent de formidables capacités de sécrétion de facteurs de croissance et de stimulation des cellules souches endogènes du cartilage comme les chondrocytes. Le but est de les injecter dans l'articulation pour activer la "régénérescence" du cartilage, comme une simple "bio-infiltration" chez les patients atteints d'arthrose débutante. Les tests d'efficacité et de sécurité sont actuellement en cours chez le lapin et la chèvre (44).

Du fait du vieillissement de la population, la recherche dans le domaine des rhumatismes est devenue rentable et intéresse de plus en plus les laboratoires. Grâce aux progrès des moyens d'investigation diagnostique et des thérapeutiques ciblées, une stabilisation des maladies rhumatismales est désormais possible, rendant la vie plus confortable. Ainsi, être rhumatisant n'est plus cette fatalité acceptée encore récemment. Dorénavant, celle-ci est contrôlée. La guérison est envisageable dans un avenir plus ou moins rapproché. L'aphorisme d'Henri Becque, cité en exergue, sera dès lors devenu faux. LA FATALITÉ SERA ALORS MAÎTRISÉE.

*La conférence était illustrée par un diaporama*

---

(v) *Cellules souches mésoenchymateuses : cellules souches tissulaires multi potentielles donnant naissance aux tissus conjonctifs du squelette : os, cartilage, stroma médullaire à différenciation vasculaire musculaire lisse et adipocytes.*

(w) *Cellules dendritiques : cellules du système immunitaire qui font partie du système réticulohistiocytaire, cellules présentatrices d'antigènes et qui présentent dans certaines conditions, comme leur nom l'indique, des dendrites (des prolongements cytoplasmiques). Elles ont une double fonction : le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, dont les acteurs principaux sont les lymphocytes T et B, dirigée contre des antigènes du "non-soi" et le maintien de la tolérance centrale au "soi" dans le thymus, par le processus impliquant les lymphocytes T dit de sélection négative.*

**BIBLIOGRAPHIE**

- (1) ORMESSON J. d' - Mon dernier rêve sera pour vous. Une biographie sentimentale de Chateaubriand. Paris. L.G.F. éd., 1983, pp. 544, p. 295.
- (2) RENOIR J.- Pierre-Auguste Renoir, mon père. Gallimard, 1999, pp. 506, p. 384.
- (3) ALBERT A.- Document manuscrit *in* Renoir et Albert André, une amitié 1894-1919. Catalogue de l'exposition organisée par le musée Albert-André de Bagnols sur Cèze, juin-septembre 2004. pp. 83, p. 64.
- (4) BAILLOU G.- Liber de rheumatismo et pleuritide dorsali, Parisiis : apud Iacobum Quesnel, Thévert Jacques édit. 1642, BIU Santé Paris. Bibliothèque numérique Médic@.
- (5) LAMBOLEY C.- La goutte asthénique primitive ou la polyarthrite rhumatoïde a deux cents ans. Bull. Académie des sciences et lettres de Montpellier. N.S., 2000, 31, 145-157.
- (6) GARROD A.E. - Discussion on "the aetiology and treatment of osteo-arthritis and rheumatic arthritis". Proc. Roy. Soc. Med. 1923, 17, 1-18.
- (7) SAND G.- Correspondance (tome IV, lettre n° 1985) Paris, éd. G. Lubin, Classique-Garnier, 1968.
- (8) COSTE F., FAULONG L., LAURENT F. - Poussées inflammatoires des arthroses. J. Belge Méd. Phys. Rhum., 1958, 13, 309-322.
- (9) COSTE F., FORESTIER J.- Diagnostic et évolution des arthroses. Vol. Rapports. II<sup>e</sup> Conférence Scientifique Internationale, Aix les Bains, 1948, 181-205.
- (10) SIGUIER F.- Maladies vedettes, 1957, Masson éd. pp. 476.
- (11) WYNGAARDEN J.B., RUNDLES R.W., SILBERMAN H.R., HUNTER S. – Control of hyperuricemia with hydroxypyrazolopyrine, a purine analogue with inhibited uric acid synthesis – Arthr. Rheum., 1963, 6, 306-307.
- (12) BEYER K.H., RUSSO H.F., TILLSON E.K., MILLER A.K., VERWEY W.F., GASS S.R. – Benemid, p-di-n-propylsulfamyl benzoic acid : its renal its affinity and its elimination – Amer. J. Physiol., 1951, 166, 625-640.
- (13) HENCH P.S., KENDALL E.C., SLOCUMB C.H., POLLEY H.F.- Effect of hormone of adrenal cortex (17 hydroxy 11 dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis, preliminary report. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1949, 24, 181-197.
- (14) KUZELL W.C., SHAFFARZICK R.W., BROWN B. – Phenylbutazone (Butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout. J. Amer. Med. Ass., 1952, 149, 729.
- (15) DECAUX A.- Offenbach, roi du second empire. Paris, Presse Pocket, 1966. pp. 249.
- (16) SANY J., ROSENBERG F, BATAILLE R, SERRE H.- Chondrocalcinoses secondaires et associées. Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 1977, 44(10), 565-577.
- (17) SERRE H., SIMON L. et LAMBOLEY C.- Rhumatisme inflammatoire rhizomélisque des gens âgés (pseudo-polyarthrite rhizomélisque) ou polymyalgia rheumatica. Lyon Méditer. méd., 1968, 4, 35-48.
- (18) DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L., FEINGOLD N.- Les subloci du système HLA. Le système principal d'histocompatibilité de l'homme. Presse Méd., 1969, 77, 849-852.
- (19) LE PEN C., REYGROBELLET C., GÉRENTES I. - Les conséquences socio-économiques de l'arthrose en France. Étude COART 1 France. Rev. Rhum., 2005, 72, Issue 12, 1326-1330.

- (20) STRÖM O. and coll. - The burden of fractures in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the UK. ECCEO11-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (Valence, Espagne) : 23-26 mars 2011.
- (21) BENHAMOU Cl. et coll. - La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med*, 2011, 40, 673-82.
- (22) LUNDKVIST J., KASTÅNG F., KOBELT G. - The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and cost. *The Europ. J. of Health econ.* 2007, vol. 8, suppl. 2, 49-60.
- (23) LAMBOLEY C. - Raoul Dufy, l'ivresse des couleurs, une passion fatale ? *Bull. Académie des sciences et lettres de Montpellier. N.S.*, 1999, 30, 243-254, - Pierre-Auguste Renoir, un rhumatisant exemplaire. *Bull. Académie des sciences et lettres de Montpellier. N.S.*, 2004, 35, 275-290, - Le destin douloureux de deux artistes de génie : Renoir et Dufy. *Catalogue de l'exposition Renoir et les familiers des Collettes. Trulli imp.* 2008, 149-161, - Deux rhumatisants au soleil du midi : Renoir et Dufy. *Bull. Académie des sciences et lettres de Montpellier. N.S.*, 2010, 41, 345-361.
- (24) FUNOVITS J., ALETAHA D., BIKEREK V., COMBES B., DOUGADOS M., EMERY P, FELSON D., HAWKER G., HAZES J.M., HUIZINGA T., KVIEN T.K., SMOLEN J.S., TAK P.P., SILMAN A.- The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis : methodological report phase I. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 1589-95.
- (25) SANY J., CHIARINY J.-F., SANY M., COMBES B.- Approche psychologique de la polyarthrite rhumatoïde. Intérêt dans le cadre de la prise en charge globale. *Rhumatologie* 1989, 41, 287-290.
- (26) SEIGNALET J.- L'alimentation ou la troisième médecine. F.-X. de Guibert, Paris, 1996, pp. 452.
- (27) ERNST E., SOO LEE M. - Acupuncture for rheumatic conditions: an overview of systematic review. *Rheumatology*, 2010, 49, 1957-1961.
- (28) VAUTRAVERS P, MAIGNE J.Y.- Mode d'action des manipulations vertébrales. *Rev. Rhum.*, 2003, 70, 713-719.
- (29) SERRE H. - Préface, p. V, in SIMON L., BLOTMAN F. et CLAUSTRE J. - *Rhumatologie*, Masson éd., Paris 1980, 3e éd., pp. 584.
- (30) CICUTINI F.M., SPECTOR T.D. - Genetics of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 665-676.
- (31) BRITTBERG M., LINDAHL, NILSSON A., PETERSON L.-Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte implantation. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 889-895.
- (32) H.A.S- Évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou. Avis du 8 décembre 2010.
- (33) LEE CH., COOK J.L., MENDELSON A., MOIOLI E.K., YAO H., MAO. J. - Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study. *The Lancet*. Aug. 07 2010. vol. 376, n° 9739, 440-448.
- (34) HARIFI G., CHATELUS E., SORDET C., GOTTENBERG J.-E. et SIBILIA J. - De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines- *Rev. Rhum.*, 2010, 77, S32-S40.

- (35) BAILLET A., CORNEC D., MATHIEU S., FAUTREL B. et coll.- Intérêt de la triple association méthotrexate, salazopyrine et hydroxychloriquine dans la polyarthrite rhumatoïde : analyse systématique de la littérature. 7<sup>e</sup> Rencontres d'Experts en Rhumatologie Polyarthrite rhumatoïde- Rev. Rhum., 2011, 78, S19-S. References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must visit this article.
- (36) ZANCHETTA M. and coll. - Bone and microarchitecture assessment by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-PQCT) in healthy women. ECCEO11-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (Valence, Espagne) : 23-26 mars 2011.
- (37) DAWSON-HUGUES B. - Vitamin D: when and how much? ECCEO11-IOF EUROPEAN Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (Valence, Espagne): 23-26 mars 2011.
- (38) PAPADOPOULOS P. and coll.- Four years results of a phase 2 study of the cathepsin K inhibitor odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: effects on bone turnover markers. ECCEO11-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (Valence, Espagne): 23-26 mars 2011.
- (39) PAPAPOULOS S. - Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res., 2011 ; publication avancée en ligne le 23 novembre. doi: 10.1002/jbmr.1479.
- (40) MERRIMAN T.R, DALBETH N. - The genetic basis of hyperuricaemia and gout. Joint Bone Spine 2011, vol. 78, 35-40.
- (41) BURNS C.M., WORMANN R.L. - Gout therapeutics: next drugs for an old disease. The Lancet. Jan. 08 2010, vol. 377, n° 9760, 165-177.
- (42) EVANS C.H., ROBBINS P.D., GHIVIZZANI S.C., HERNDON J.H., KANG R., BAHNSON A.B., ELDERS E.M., GAY S., TOMAINO M.M., WASKO M.C., WATKINS S.C., GLORIOSO J.C., LOTZE M.T., WRIGHT T.M. - Clinical trial to assess the safety, feasibility, and efficacy of transferring a potentially anti-arthritis cytokine gene to human joints with rheumatoid arthritis. Hum. Gene Ther. 1996, 7, 1261-1280.
- (43) JORGENSEN C., DJOUAD F., FRITZ V., APPARAILLY F., PLENCE P., NOËL D.- Cellules souches mésenchymateuses et polyarthrite rhumatoïde. Mesenchymal cells as modulator agents for auto-immunity. Rev. Rhum., 2003, 70, issues 10-11, 855-857.
- (44) JORGENSEN C. - L'hospit@lien du CHRU de Montpellier. Numéro 8, nov.-déc. 2010.