

# PHARMA CLINICS

## COMMENT JE TRAITE...

### L'arthrose

## 1<sup>ère</sup> partie : rappel physiopathologique et traitement symptomatique

J.Y. REGINSTER (1), Y. HENROTIN (2)

**RÉSUMÉ :** L'arthrose est considérée dans tous les pays développés comme un problème majeur de Santé Publique. Durant de nombreuses décennies, la prise en charge pharmacologique de l'arthrose s'est surtout concentrée sur l'aspect symptomatique, sans chercher à interférer avec la progression à long terme de cette affection. Cet article fait le point, sur base de consensus internationaux, sur les approches actuelles du traitement symptomatique et structurel de l'arthrose.

### INTRODUCTION

L'arthrose est considérée, dans tous les pays développés, comme un problème majeur de santé publique. En effet, près de 10 % de la population mondiale souffre actuellement d'arthrose et, du fait du vieillissement rapide de la population, près de 50 % des sujets âgés actuellement de 50 ans devraient développer, dans le futur, des lésions arthrosiques. Durant de nombreuses décennies, la prise en charge pharmacologique de l'arthrose s'est surtout concentrée sur l'aspect symptomatique, sans chercher à interférer avec la progression à long terme de cette affection.

Au cours des dernières années, toutefois, tant les autorités réglementaires (1, 2) que des groupes d'experts (3) ont défini les exigences requises pour autoriser la mise sur le marché de médicaments devant être utilisés dans le traitement de l'arthrose. Le critère d'évaluation principal doit porter sur une amélioration de la douleur et de la fonction, pour les médicaments destinés à agir sur la symptomatologie de l'arthrose. Le niveau quantitatif que doit atteindre une amélioration symptomatique, pour que l'effet d'un médicament soit considéré comme cliniquement relevant, a été récemment défini, à

### HOW I TREAT : OSTEOARTHRITIS

**SUMMARY :** Osteoarthritis is now considered in all developed countries as a major burden for public health. During several years, the pharmacological management of osteoarthritis mainly focused on symptoms relief without interaction with the long-term structural progression of this disease. Based on recently published consensus, the present article summarizes the currently available options in the symptom-modifying management of osteoarthritis.

**KEYWORDS :** Osteoarthritis - Non steroidal anti-inflammatory drugs - Symptoms

partir de l'analyse des résultats de 14 études, totalisant 1 886 patients (4).

Pour les médicaments visant à ralentir la progression structurelle de la maladie, l'évaluation de la progression du pincement articulaire, sur des radiographies conventionnelles, est le critère d'évaluation, de choix.

Grâce à la publication de ces recommandations précises, de nombreuses compagnies pharmaceutiques se sont attachées à développer de nouvelles entités chimiques, destinées à la prise en charge de l'arthrose. Si des résultats encourageants ont été obtenus avec ces molécules, il faut garder à l'esprit que toutes les investigations cliniques réalisées, à ce jour, l'ont été avec des substances poursuivant la procédure d'enregistrement et de mise sur le marché spécifique aux médicaments. Si certaines des substances chimiques testées peuvent se retrouver, en vente libre ou en tant que supplément nutritionnel, aucune garantie n'existe quant à leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ne permettant donc pas d'extrapoler les résultats obtenus avec les "médicaments" à ces produits non contrôlés.

### RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ARTHROSE

#### STRUCTURE ET FONCTION DU CARTILAGE

La raison d'être des articulations est de faciliter la mobilité du squelette en permettant aux structures osseuses de s'articuler les unes avec les autres. Dans les articulations pourvues d'une membrane synoviale, l'extrémité osseuse est recouverte par un cartilage articulaire hyalin, tissu visco-élastique absorbant les chocs et rédui-

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie (Pr. J.-Y. Reginster); Directeur Centre Collaborateur Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Liège; Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

(2) Chargé de Cours Adjoint, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

sant, de ce fait, l'intensité des forces auxquelles sont soumis les os, structures non déformables, lors de la mise en charge. L'épaisseur totale du cartilage articulaire varie d'une articulation à une autre et en fonction de l'importance des forces appliquées à un endroit spécifique. Le cartilage est un tissu hautement spécialisé comportant un seul type cellulaire, le chondrocyte, et caractérisé par l'absence de vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La nutrition est assurée par imbibition à partir du liquide synovial. Le métabolisme du chondrocyte est régi par des facteurs solubles, produits localement par les chondrocytes eux-mêmes, mais aussi par les tissus de voisinage. Les chondrocytes sont inclus au sein d'une matrice extra-cellulaire caractérisée par un contenu élevé en aggrégats et en protéoglycans, reliée aux cellules par l'intermédiaire de l'acide hyaluronique. L'élément essentiel de la matrice extra-cellulaire du cartilage articulaire humain est l'eau. Cette eau (65 à 70 % du poids total) est retenue au sein de la matrice extracellulaire grâce au pouvoir hydrophile des protéoglycans, du collagène et des protéines non collagéniques (5).

#### MALADIE ARTHROSIQUE

##### Définition

L'arthrose se définit actuellement comme un groupe de maladies distinctes, pouvant avoir différentes étiologies, mais caractérisées par un résultat identique sur le plan biologique et morphologique. Le processus physiopathologique à l'origine de ce syndrome n'affecte pas uniquement le cartilage articulaire, mais l'intégralité de l'articulation, en ce y compris l'os sous-chondral, les ligaments, la capsule articulaire, la membrane synoviale et les muscles péri-articulaires. A un stade avancé, le cartilage articulaire dégénère, en faisant apparaître des fibrillations, des fissures, des ulcérations et la disparition complète de la structure de recouvrement articulaire. L'arthrose n'est pas une maladie isolée, mais la résultante clinique et morphologique d'une variété de pathologies contribuant à la faillite structurelle et fonctionnelle d'une ou plusieurs articulations.

##### Processus pathophysiologique

Cette faillite articulaire résulte d'une perte d'équilibre entre, d'une part, la combinaison d'un stress mécanique et des processus cataboliques agissant sur la structure articulaire et, d'autre part, la capacité de ces tissus articulaires à supporter cette agression et à réparer les dommages constitués. D'une manière générale, on peut considérer que la destruction structurelle du cartilage articulaire et de l'os sous-chondral

résulte soit d'un stress mécanique accentué dégradant un tissu normal ou de l'impossibilité pour un cartilage et/ou son os sous-jacent déficient d'assumer les sollicitations mécaniques normales de la vie quotidienne.

##### Influences néfastes

Il faut se rappeler que la capacité des chondrocytes à réagir à une demande mécanique spécifique peut être modifiée par des facteurs extérieurs, influençant les fonctions de la cellule. Ces influences néfastes peuvent trouver leur origine dans des perturbations génétiques, héritées ou accumulées au cours du vieillissement, une influence de facteurs endocrines et paracrines (hormones, facteurs de croissance, cytokines...), tous ces éléments pouvant influencer le métabolisme cellulaire et la synthèse des macro-molécules du cartilage. Toutefois, même en l'absence de ces influences non mécaniques, le chondrocyte peut également "s'essouffler" lorsqu'il doit faire face, pour des périodes prolongées, à des stress supra-physiologiques, ce que l'on rencontre dans l'obésité, les troubles axiaux des membres inférieurs ou encore toute circonstance entraînant une redistribution anormale des forces mécaniques exercées sur l'articulation.

##### Rôle de la membrane synoviale et de l'os sous-chondral

Il est maintenant bien accepté que la membrane synoviale et l'os sous-chondral jouent un rôle essentiel dans le développement de l'arthrose. Les altérations de l'os sous-chondral, rencontrées dans l'arthrose, résultent d'un comportement anormal des ostéoblastes. La formation d'un os sous-chondral caractérisé par un remodelage accru résultant en une fragilité accentuée au niveau micro-trabéculaire, entraînera, par sa rigidité anormale, un accroissement de la pression mécanique sur le cartilage sous-jacent, à l'origine d'une dégradation et d'une érosion accentuée du cartilage. La séquence temporelle des modifications de l'os et du cartilage, aux stades précoces de l'arthrose, reste néanmoins mal définie (6, 7). Les changements morphologiques observés dans l'arthrose impliquent également un degré variable d'inflammation synoviale. Cette inflammation est reliée à un réseau extrêmement complexe de facteurs biochimiques, dont la résultante est la dégradation du tissu cartilagineux. Les cytokines inflammatoires, tout comme les métalloprotéinases matricielles, jouent un rôle essentiel dans la médiation des mécanismes physiopathologiques de l'arthrose. La compréhension de la physiologie du chondrocyte sain et du cartilage normal, de même que l'identification d'un cer-

tain nombre de processus physiopathologiques, à l'origine de la dégradation articulaire et de la progression structurelle de l'arthrose, a permis d'identifier de nouvelles potentialités thérapeutiques de l'arthrose (8).

### TRAITEMENT DE L'ARTHROSE

Au cours des dernières semaines, l'American College of Rheumatology (9) et l'European League Against Rheumatism (10) se sont penchés sur la littérature relative au traitement de l'arthrose et, après analyse, ont proposé un certain nombre de recommandations qui, *mutatis mutandis*, peuvent être prises en considération pour notre population, après une pondération qui tient compte des spécificités culturelles de nos patients, de la nature de notre système de soins et de la disponibilité des différents médicaments concernés, au sein de la pharmacopée belge.

#### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ARTHROSE

Les objectifs principaux de la prise en charge thérapeutique de l'arthrose sont de réduire la symptomatologie algique, de limiter au maximum la réduction de capacité fonctionnelle du patient et de limiter la progression structurelle de la maladie. Les traitements de première ligne de l'arthrose sont principalement orientés vers la résolution des symptômes. Dans l'arthrose, il est souvent difficile de distinguer la douleur d'origine inflammatoire, consécutive à la libération locale de médiateurs issus du chondrocyte, de l'os sous-chondral ou de la membrane synoviale, de la douleur à mettre en relation avec les modifications structurelles établies (déformations articulaires) et leurs répercussions éventuelles sur la statique musculo-ligamentaire de voisinage. Les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont donc largement et souvent indifféremment utilisés pour améliorer les premiers stades de la douleur (11) et pour diminuer la gêne fonctionnelle.

#### Paracétamol

Le paracétamol est encore considéré par certains auteurs, principalement d'origine nord américaine, comme le traitement de première intention dans l'arthrose (12). Cette stratégie est principalement basée sur le faible coût et la quasi totale innocuité de cette molécule, aux doses habituelles (2 à 3 g/j). Il faut toutefois garder à l'esprit que, dans la plupart des cas d'arthrose algique, la prescription d'analgésiques seuls ne parvient guère à juguler les symptômes et qu'il ne s'agit souvent que d'une étape transitoire vers la prescription d'anti-inflammatoires

non stéroïdiens. Une étude récente, comparant l'efficacité du naproxène sodique à celle d'un antalgique pur (dextropropoxyphène) chez des patients souffrant d'arthrose des membres inférieurs, a montré, après une semaine, une amélioration plus significative de l'indice algofonctionnel de Lequesne et une meilleure évaluation globale personnelle du traitement chez les sujets traités par l'anti-inflammatoire non stéroïdien (13).

Une méta-analyse des études comparant l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans le traitement de l'arthrose, a conclu que les patients ayant reçu un anti-inflammatoire présentaient une amélioration significativement plus importante de la douleur perçue tant au repos que lors des mouvements mais pas de modification significative de la vitesse de déplacement sur une distance de 15 m ou encore de leur qualité de vie (14).

Leur faible action anti-inflammatoire, confirmée par le peu d'activité inhibitrice des isoenzymes I et II de la cyclo-oxygénase (15) et leur absence d'inhibition de l'activation des neutrophiles (16) ne tient pas compte de la découverte récente des mécanismes physiopathologiques impliquant les médiateurs de l'inflammation dans le processus destructeur de l'articulation.

#### Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Deux éléments essentiels doivent être pris en considération lors de la prescription d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien.

*Protection du cartilage.*— Tout d'abord, l'action de ces molécules au niveau du cartilage est un déterminant essentiel de l'indication d'une prescription judicieuse. Certains anti-inflammatoires peuvent modifier l'homéostasie des cytokines et des facteurs de croissance et, de la sorte, jouer un rôle chondroprotecteur. D'autres, par contre, peuvent avoir un effet délétère sur le métabolisme chondrocytaire. C'est donc l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le métabolisme de la matrice cartilagineuse qui déterminera leur rôle bénéfique ou, au contraire, leur toxicité articulaire. Une protection à long terme de l'intégrité du cartilage peut être obtenue non seulement en empêchant la dégradation des protéoglycans ou du collagène, mais également en simulant les processus synthétiques permettant la régénération du cartilage.

*Bonne tolérance digestive.*— Le deuxième élément devant orienter le choix de prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens est, bien entendu, leur toxicité gastro-intestinale. Jusqu'il y a peu, la faible tolérance digestive, à long terme, des patients arthrosiques à la prescription d'anti-

inflammatoires non stéroïdiens en limitait fortement l'utilisation (17). La genèse de nouvelles molécules, inhibant spécifiquement l'iso-enzyme II inductible de la cyclo-oxygénase, sans interférer avec l'iso-enzyme I constitutionnelle (COXIBs) ouvre de nouvelles perspectives en permettant d'interférer avec les manifestations inflammatoires responsables de la dégradation de la matrice cartilagineuse sans engendrer d'effets secondaires digestifs supérieurs à ceux rencontrés chez des patients non traités (18-21).

*Population cible des COXIBs.*— Tenant compte du prix de vente élevé des COXIBs, il convient probablement, dans une optique de gestion rationnelle des ressources de santé, d'orienter préférentiellement leur utilisation vers des patients présentant un risque accru de développer des troubles digestifs lors de l'utilisation des anti-inflammatoires conventionnels. Il est certes difficile d'identifier préalablement, avec une totale spécificité, les patients à haut risque de dommages gastro-intestinaux. Néanmoins, le document de consensus de l'American College of Rheumatology a le mérite de proposer, sur base d'une analyse épidémiologique rigoureuse, un certain nombre de facteurs de risque de troubles gastro-intestinaux sévères, suite à l'utilisation des anti-inflammatoires conventionnels (9). Parmi ceux-ci, un âge supérieur à 65 ans, des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou de saignements du tractus gastro-intestinal supérieur, ainsi que la prise concomitante de glucocorticoïdes ou d'anti-coagulants pourraient être considérés comme la base d'une approche pragmatique permettant d'identifier la sous-population à qui offrir un accès préférentiel aux COXIBs.

Une étude récente, réalisée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a montré qu'au cours des six premiers jours de traitement, le rofecoxib (Vioxx®), à la dose de 25 mg, entraînait une amélioration de la symptomatologie supérieure à celle enregistrée sous celecoxib (Celebrex®) (200 mg) ou paracétamol (4 g). Cette amélioration se marquait à la fois sur la douleur nocturne et au repos. Les trois médicaments ne montraient aucune différence en termes de tolérance (22).

## CONCLUSION

L'amélioration de la compréhension des processus physiopathologiques responsables du développement et de la progression de l'arthrose a permis le développement de nouvelles entités chimiques permettant d'agir spécifiquement sur les mécanismes responsables de l'affection. La compréhension du rôle délétère joué par les

prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires dans la dégradation de la matrice cartilagineuse justifie le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors de la sélection des molécules de cette classe thérapeutique, la préférence ira aux substances les moins corrosives pour le tractus digestif et à celles ayant démontré un effet bénéfique ou au moins une innocuité sur le cartilage.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis (CPMP/EWP/784/97, 07/1998).
2. Guidance for industry.— *Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis*. FDA document 07/1999.
3. Dougados M, Devogelaer JP, Annefeldt M, et al (GREES).— Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1996, **55**, 552-557.
4. Dougados M, LeClaire P, Van Der Heijde D, et al.— Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip - A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for clinical trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8**, 395-403.
5. Thonar EJ-MA, Masuda K, Manicourt DH, et al.— Structure and Function of normal human adult articular cartilage, in *Osteoarthritis clinical and experimental aspects*, Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y. Eds. Springer-Verlag, New York, 1999, 1-19.
6. Burr DB.— Subchondral bone and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8SB**, S15
7. Miller LM, Hemerman D, Chance MR, Carlson CS.— Subchondral bone in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8SB**, S73.
8. JY Reginster, JP Pelletier, J Martel-Pelletier et al.— Pathophysiology of osteoarthritis, in *Osteoarthritis clinical and experimental aspects*, Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y. Eds. Springer-Verlag, New York, 1999, 101-227.
9. Altman RD, Hochberg M, Moskowitz RW, et al. (American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines).— Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and the knee. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 1905-1915.
10. Pendleton A, Arden N, Dougados M, et al.— EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis : report of a task force of the Standing Committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**, 936-944.
11. Cashman JN.— Current pharmacotherapeutic strategies in rheumatic diseases and other pain states. *Clin Drug Invest*, 2000, **19S2**, 9-20.
12. Shamooin M, Hochberg M.— Treatment of osteoarthritis with acetaminophen : efficacy, safety and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, **2**, 454-458.
13. Dreisser RL, Bourgeois P, de la Giclais B.— Randomized double blind comparison of aleve and di-antlalic (dextro-propoxyphene 30 mg and paracetamol 400 mg) for minor or moderate pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8SB**, S68.

14. Eccles M, Freemantle N, Manson J, (North of England Non-Steroidal Anti-inflammatory drug guideline development group).— North of England evidence based guidelines development project : summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ*, 1998, **317**, 526-530.
15. Warner TD, Giuliao F, Vojnovic I, et al.— Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity : a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**, 7563-7568.
16. Abramson SR, Weissman G.— The mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 1989, **32**, 1-9.
17. Pincus T, Griffin M.— Gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs : new insights from observational studies and functional status questionnaires. *Am J Med*, 1991, **91**, 209-212.
18. Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al.— Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomised double-blind comparison. *Lancet*, 1999, **354**, 2106-2111.
19. Laine L, Harper S, Simon T et al.— A randomized trial comparing the effect of rofecoxib a cyclooxygenase 2-specific inhibitor with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 776-783.
20. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al.— Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 370-377.
21. Huskisson EC, Berry H, Gishen P, et al.— The effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LNK Study Group. Longitudinal investigation of nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis. *J Rheum*, 1995, **22**, 1941-1946.
22. Geba GP, Weaver AL, Schnitzer TJ et al.— A clinical trial comparing rofecoxib to celecoxib and acetaminophen in the treatment of osteoarthritis (OA) : early efficacy results. *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**, POS, 291.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.