
QUELQUES RÉFLEXIONS À PROPOS DES VARIATIONS DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'ARTHROSE AU COURS ET APRÈS CRÉNOTHÉRAPIE À DAX

B Canteloup, Pierre-Joël Grillon, Jean Max Tessier, Eric Vignon
Service thermal - Hôpital de Dax - 1 rue Labadie 40107 Dax

Probablement dernière survivante des thérapeutiques ancestrales, le thermalisme, considéré pendant 20 siècles comme un traitement à part entière, se voit invité depuis quelques années à apporter la preuve de son efficacité, et sous peine de refus de prise en charge par les organismes de couverture sociale, d'évaluer la qualité du service médical qu'il rend.

Toutes les grandes indications se sont pliées à cette obligation nouvelle, en faisant appel aux outils couramment utilisés pour le médicament, et en particulier les questionnaires de qualité de vie dont le caractère par définition subjectif suffit pour que soit mise en doute la sincérité même des enquêtes.

Afin de tenter de nous affranchir de cet obstacle et d'apporter des arguments objectifs au débat, nous avons étudié sur une petite population de polyarthrosiques, au cours et au décours de la cure thermale, les variations des marqueurs biologiques de l'arthrose.

Ce choix est lié au fait que la rhumatologie constitue en France la première indication de cure, et que plus de 90 % des pathologies rencontrées en milieu thermal dans ce handicap sont d'origine dégénérative.

La polyarthrose en est la forme la plus aboutie, et sa fréquence augmente avec l'allongement de la durée de vie, au point de devenir un véritable problème de santé publique.

Enfin, en matière d'évaluation de l'évolutivité de l'arthrose, la place des marqueurs biologiques s'affirme au fil des années, aux dépens de la radiographie dont les altérations ne sont interprétables que très lentement (plusieurs années) et de l'IRM difficilement disponible et dont la reproductibilité n'est pas validée dans l'arthrose.

Tous les tissus constituant d'une articulation, os, cartilage et synoviale, sont susceptibles d'être altérés au cours du processus arthrosique.

Pour évaluer l'évolution de chacun de ces sites de destruction ou de synthèse articulaire, il est indispensable de disposer de marqueurs biologiques spécifiques issus de ces trois tissus.

De nombreuses molécules ont été proposées provenant de la matrice extra-cellulaire composée de collagène de type I pour l'os et la synoviale, de type II pour le cartilage et

de type III pour la synoviale.

En outre, des cytokines, protéases, et leurs inhibiteurs sont eux aussi susceptibles d'être dosés, soit dans le liquide synovial ce qui est la plupart du temps impossible en dehors de milieux spécialisés, soit dans le sérum, ou les urines, ce qui est facilement réalisable en ambulatoire.

Etude préliminaire

Méthode

Compte tenu des connaissances de l'époque, nous avons en 1996, prévu de doser l'acide hyaluronique, marqueur reconnu de l'inflammation synoviale, la Comp ou cartilage oligomérique matrix protéine, reflet probable de l'activité métabolique des chondrocytes, et les pyridinolines et D pyridinolines, réputées témoins du remodelage osseux induit par l'arthrose.

En l'absence de consensus quant à la définition de la polyarthrose, nous avons prévu de constituer 30 collections de sang et d'urines prélevées en début de cure, en fin de cure, puis 1 mois, 3 mois, et 6 mois plus tard chez 30 curistes porteurs d'une arthrose vertébrale étagée, d'une arthrose digitale, et d'au moins une arthrose d'une grosse articulation des membres inférieurs, et à défaut d'arthrose digitale, d'au moins une deuxième grosse articulation (hanche ou genou).

Matériel

Au cours de la saison 1996, 32 curistes ont été sollicités, et finalement 29 collections complètes ont pu être réunies chez 24 femmes âgées de 46 à 85 ans, pour une moyenne de 69,5 ans, et 5 hommes âgés de 65 à 75 ans, pour une moyenne de 70 ans.

L'arthrose vertébrale étagée était présente chez tous les curistes, l'arthrose digitale chez 26 d'entre eux, celle d'au moins 1 genou chez tous, des deux, chez 23, des hanches chez 12, de façon unilatérale chez 9 d'entre eux.

Enfin les autres localisations étaient les chevilles 5 fois, les épaules 4 fois, les pieds 4 fois, le poignet et le coude 1 fois.

Résultats

Evolution des Comp chez les polyarthrosiques (Tableau I)

Le taux des Comp passe de 483 microgrammes/ml à l'admission à 506,9 en fin de cure, 527,4 un mois plus tard, 531,1 trois mois après, et redescend à 510,7, 6 mois après la fin de la cure.

Ces variations ne sont pas significatives sur le plan statistique, mais elles suggèrent une stimulation de l'activité des chondrocytes au cours et au décours de la cure thermale pendant probablement 6 mois.

Evolution de la pyridinoline chez les polyarthrosiques (Tableau I)

Aucune variation significative n'a été constatée, et l'examen au cas par cas montre une importante dispersion des résultats qui ne permet pas de conclure.

Tableau I – Dosages de la COMP et de la pyridinoline chez les polyarthrosiques
(valeurs moyennes, écarts-types)

marqueur	PYD		COMP	
début de la cure	65,22	± 40,98	482,96	± 315,41
fin de la cure	80,66	± 58,17	506,85	± 330,78
1 mois après la cure	67,07	± 33,74	527,41	± 318,90
3 mois après la cure	67,57	± 25,73	531,11	± 324,08
6 mois après la cure	81,94	± 47,81	510,74	± 317,39

Les différences entre les mesures ne sont pas significatives.

Evolution du taux de l'acide hyaluronique chez les polyarthrosiques (Tableau II)

A l'admission, le taux moyen est de 136,2 microg/l. Il s'élève en fin de cure à 198 microg/l, puis 1 mois après la fin de la cure, il revient proche du taux initial à 136,4 microg/l.

A 3 mois, puis à 6 mois, il baisse à 110, 5, puis 92,2 mg/l.

Toutes ces variations sont significatives, et l'examen individuel retrouve cette augmentation régulièrement entre 50 et 100 % en fin de cure, par rapport au taux initial, puis le retour à des valeurs voisines 1 mois après la fin de la cure, enfin la baisse de 20, puis 30 % à 3 mois et à 6 mois.

Ces variations semblent en adéquation avec ce que l'on observe couramment sur le plan clinique au cours et au décours de la cure thermale, à savoir une exacerbation des douleurs et un aspect congestif des articulations atteintes en fin de cure, qui s'apaisent en un mois, puis régressent pendant environ 6 mois.

Il semble logique de considérer que le traitement thermal est susceptible de réduire l'inflammation synoviale de la polyarthrose pendant 6 mois en moyenne au décours de la cure.

Tableau II – Dosages de l'acide hyaluronique chez les patients polyarthrosiques et chez les témoins polyarthritiques (valeurs moyennes, écarts-types et significativité des différences avec la première mesure)

groupe de patients	Polyarthrosiques		p	Témoins PR		p
début de la cure	136,24	± 80,22		182,80	± 100,56	
fin de la cure	198,00	± 134,53	.005	183,47	± 100,15	NS
1 mois après la cure	136,41	± 69,26	NS	171,00	± 132,57	NS
3 mois après la cure	110,52	± 53,64	NS	173,29	± 150,61	NS
6 mois après la cure	92,24	± 40,43	.044	173,29	± 114,12	NS

Evolution du taux de l'acide hyaluronique chez des curistes atteints de polyarthrite rhumatoïde (Tableau II)

Sur une population de 17 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et recevant le même traitement thermal, a été dosé le taux d'acide hyaluronique dans les mêmes condi-

tions, et aux mêmes dates.

Les chiffres enregistrés ont été de 182,8, 183,5, 171, 173,3, et 173,3 microg/l. Ils ne subissent donc pas de variation significative.

Le taux sérique d'acide hyaluronique n'est pas considéré comme un marqueur biologique de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, si bien que l'on peut considérer ce petit groupe, comme un groupe témoin.

Les acquis plus récents à propos des marqueurs biologiques de l'arthrose

Par rapport à notre projet initial de 1995, les idées ont évolué en ce qui concerne la pertinence des marqueurs biologiques de l'arthrose et actuellement, sont considérés comme :

Les marqueurs dont l'intérêt paraît limité :

- Les *kératanes sulfates* : leur taux sérique est plus élevé au cours de l'arthrose mais avec d'importantes variations inter-individuelles ce qui suggère qu'il s'agit plus d'un marqueur de la diffusion de la maladie que de son activité.
- Les *cross-links du cartilage* : leur taux urinaire est considéré comme un marqueur de la dégradation du collagène, mais ils manquent de spécificité car s'ils reflètent effectivement la diffusion de la maladie arthrosique, ils sont fonction du statut osseux en particulier chez la femme dont la population représente 2/3 du recrutement des stations thermales.
- La *phospholipase A2* : aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre son taux sérique et l'activité de la maladie.

Les marqueurs considérés comme pertinents :

- L'*acide hyaluronique* : son taux synovial comme sérique reflète plus le métabolisme de la synoviale que celui du cartilage. Il semble cependant établi que le taux de l'acide hyaluronique apparaît comme prédictif de l'évolutivité de l'arthrose.
- La *cartilage oligomérique matrix protéine (Comp)* : son taux est augmenté dans les cartilages arthrosiques, mais les études de variations chez les populations de gonarthrose et de coxarthrose n'ont pas permis de conclure quant à une valeur prédictive de l'évolutivité de l'arthrose. Il reste considéré comme un marqueur de l'activité métabolique des chondrocytes.
- La *C réactive protéine* : il semble que son taux soit corrélé à l'importance des manifestations cliniques de la maladie arthrosique, cependant comme son augmentation peut résulter de nombreuses situations inflammatoires ou infectieuses, son intérêt apparaît limité chez des patients qui ne peuvent être examinés ou facilement interrogés à distance.

Les marqueurs d'avenir

- Les *néo épitopes des protéoglycanes* : leur dosage est un reflet de l'activité anabolique du cartilage, mais il ne peut se faire que dans le liquide synovial ce qui interdit toute utilisation dans notre étude.
- La *partie carboxy terminale du procollagène de type 2* : son taux est lui aussi le reflet de la synthèse du collagène, mais son dosage complexe à réaliser le rend pour notre étude rédhibitoire.
- Les *métalloprotéases* et les *inhibiteurs des métalloprotéases (Timp)* : leur variation est en cours d'évaluation.

- Le *C télopeptide* : 2 études récentes (Garnero et Reginster) suggèrent une corrélation significative entre son taux d'élimination urinaire et l'activité de l'arthrose des membres inférieurs (deux cohortes de 40 coxarthroses rapidement et lentement évolutives et de 212 gonarthroses ont été étudiées).
- Les *néo épitopes des fragments de collagène II* générés par le clivage par la collagénase sont un bon reflet de la dégradation du cartilage : 2 études récentes (Garnero et Reginster) suggèrent une corrélation significative entre son taux d'élimination urinaire et l'activité de l'arthrose des membres inférieurs (deux cohortes de 40 coxarthroses rapidement et lentement évolutives et de 212 gonarthroses ont été étudiées).

Le projet actuel

3 démarches sont actuellement en cours afin de poursuivre cette étude initiale :

1. Constitution d'un groupe de curistes porteurs d'une polyarthrose selon la définition actuelle (association d'une arthrose digitale, d'une arthrose lombaire, et d'une arthrose d'au moins 2 grosses articulations des membres inférieurs). Ce groupe qui devrait être de l'ordre de 120 volontaires pourrait permettre compte tenu des exclusions obligatoires attendues de constituer une collection complète de 100 sérums et urines prélevés en début, et en fin de cure, puis un mois, 3 mois, 6 mois et 9 mois plus tard. Au 5 novembre 2002, 90 patients ont été inclus, et il est probable que le nombre requis sera atteint dans le courant du deuxième trimestre de 2003.
2. Constitution d'un groupe témoin
36 volontaires de la région de Dax porteurs de la même polyarthrose ont accepté de se plier aux recueils de sérum et d'urines aux mêmes dates ; bien sûr, ils n'effectuent pas de cure thermale.
Les prélèvements ont débuté en octobre 2002 ; actuellement, compte tenu de deux défections pour maladie, l'expertise est poursuivie chez 34 volontaires, les derniers prélèvements seront effectués en juin 2003.
3. Constitution d'un groupe retest
Tous les patients inclus dans le protocole initial depuis septembre 2001 et qui se sont présentés pour une nouvelle cure en 2002 et 2003 sont inclus dans ce groupe et les prélèvements sont effectués dans les mêmes conditions, et aux mêmes dates.

L'ensemble de la collection réalisée en double pour les urines, en triple pour les sérums devrait être constituée au cours du premier trimestre 2004 et comporter 6000 tubes.

L'ensemble des examens biologiques sera effectué en une seule fois, par un laboratoire indépendant.

De façon contemporaine, chez le groupe initial, comme chez le groupe témoin, des questionnaires de qualité de vie, une échelle visuelle analogique, et un questionnaire de consommation médicamenteuse sont remplis lors de chaque prélèvement.

Conclusions

De plus en plus spécifique de la dégradation ou de la synthèse des différents tissus constituant une articulation, les marqueurs biologiques de l'arthrose apparaissent face à la radiographie et à l'Irm comme des outils d'évaluation fiable de l'activité d'une polyarthrose.

Le monde du thermalisme, à la recherche d'une reconnaissance de ses pratiques, se devait naturellement de les utiliser dans sa première indication, la polyarthrose.

Le but de ce travail est, en première intention de confirmer les données de l'enquête exploratoire de 1996, à savoir apporter des arguments biologiques convaincants en faveur d'une réduction de l'inflammation synoviale grâce à la cure thermale pendant les 6 à 12 mois qui suivent la cure.

L'arrivée des nouveaux marqueurs devrait permettre en outre de savoir s'il est possible de valider un authentique effet chondro-protecteur de la cure thermale.

Actuellement le projet est acquis aux acide hyaluronique, Comp, et C Télopeptides mais compte-tenu de la rapidité d'évolution des idées, il reste ouvert aux autres marqueurs, dont le choix ne sera arrêté que courant 2004 en fonction des résultats des expertises en cours.

L'exploitation des questionnaires de qualité de vie, des questionnaires de consommation médicamenteuse et de l'échelle visuelle analogique, pourrait permettre d'évaluer aussi la qualité du service médical rendu et de valider une possible adéquation entre bénéfices cliniques et variations des marqueurs biologiques chez une population de polyarthrosiques.

S'il y a adéquation confirmée par la méthode du retest sur des durées de soins de deux fois 18 jours, peut-être serait-il possible de rechercher la durée idéale d'une cure en rhumatologie en constituant des groupes randomisés de curistes effectuant des séjours de 12, 15, 21, et 24 jours.

