

n°151
Tome 16

septembre
2012

Réflexions

R h u m a t o l o g i q u e s

■ Coordination scientifique :
Pascal Hilliquin

■ Rédaction :
Pascal Hilliquin
Pierre Khalifa
Véra Lemaire
Karine Louati
Edouard Pertuiset
Raphaële Seror
Christophe Thépot
Éric Toussiro
Bernard Verlhac

Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
8 et 9 février 2013
Automobile Club de France

Berlin, Allemagne
6 au 9 Juin 2012

EULAR
2012



Rapport de l'EULAR 2012 en toute indépendance, dans tous les domaines de la spécialité

Pascal Hilliquin

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

Notre revue éditée, depuis plusieurs années en septembre, un numéro entier dédié à l'EULAR, rédigé par les membres du comité de rédaction, avec pour objectif de rapporter les faits marquants dans les principaux domaines de notre spécialité.

La version 2012 est riche en informations, avec un focus particulier sur les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et affections systémiques.

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'intérêt d'un suivi rapproché « tight control » avec pour objectif principal, l'obtention de la rémission, se confirme. De nouvelles études comparant en « face-face » deux biothérapies sont rapportées. La diminution du risque cardiovasculaire sous l'effet des inhibiteurs du TNF est confirmé. Des stratégies de diminution de la dose de biothérapie sont envisagées lors de l'obtention d'une rémission. Le développement de molécules inhibitrices de kinases laisse présager une mise à disposition dans les toutes prochaines années.

Dans le domaine des spondylarthropathies, le rôle délétère du tabagisme vis-à-vis de l'expression et de la sévérité de la maladie est mis en évidence, démontrant l'importance des facteurs environnementaux dans l'expression de maladies chroniques à déterminisme multifactoriel. L'effet inhibiteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens vis-à-vis de la progression structurale est rapporté, principalement dans les formes inflammatoires de la maladie.

Si les biothérapies non anti-TNF ne semblent pas efficaces dans la spondylarthrite ankylosante, de nouvelles thérapeutiques prometteuses confirment leur intérêt dans le rhumatisme psoriasique, en particulier le certolizumab et l'ustekinumab. Des perspectives se dégagent également dans le lupus mal contrôlé par les traitements conventionnels, avec l'arrivée prochaine annoncée du belimumab. Les communications sur la goutte en terme de développement de nouvelles molécules sont également nombreuses.

Que ce soit dans le domaine des RIC, des maladies systémiques, de la goutte ou encore de l'ostéoporose, les informations progressent rapidement dans trois domaines essentiels que sont la connaissance des facteurs favorisants et le contrôle des risques collatéraux, la stratégie de prise en charge et l'élargissement de notre panoplie de traitements, démontrant ainsi, si besoin en était, le dynamisme de notre spécialité !

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	J. M. LE PARC, Boulogne
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. Y. MAIGNE, Paris
A. CANTAGREL, Toulouse	J. F. MAILLEFERT, Dijon
G. CHALES, Rennes	C. MARCELLI, Caen
M. DOUGADOS, Paris	P. NETTER, Nancy
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	X. PHELIP, Grenoble
F. EULRY, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
R. GHOZLAN, Paris	M. REVEL, Paris
A. KAHAN, Paris	A. SARAUX, Brest
J. L. KUNTZ, Strasbourg	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	
P. LE GOFF, Brest	

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Thierry LEQUERRÉ, Rouen
Véronique BREUIL, Nice	Marc MARTY, Créteil
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Julien PACCOU, Amiens
Patrick CHERIN, Paris	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Cyrille CONFAVREUX, Lyon	Raphaële SEROR, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Thomas FUNCK-BRENTANO, Paris	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Eric THOMAS, Montpellier
Pierre KHALIFA, Paris	Eric TOUSSIROT, Besançon
Véra LEMAIRE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris

Rédacteurs en chef : Bernard CORTET, Lille
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL, Rita BERRADA
Site Web : Camille FONTAINE
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0117 T 81080
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2012

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice.
Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

3 Edito ———— Pascal Hilliquin

EULAR 2012

Polyarthrite rhumatoïde

- 7 La polyarthrite rhumatoïde - Panorama des sessions ———— Pascal Hilliquin
13 Actualités polyarthrite rhumatoïde ———— Raphaële Seror
18 Prise en charge de la PR ———— Karine Louati
20 Viser un contrôle global dans la polyarthrite rhumatoïde
("Aiming at comprehensive disease control") ———— Raphaële Seror
22 Etude PRESERVE ———— Pascal Hilliquin
23 Nouvelles perspectives en 2012 dans la prise en charge des patients
Echanges d'expériences Allemagne - Canada - France ———— Pascal Hilliquin

Spondylarthropathies

- 24 Spondylarthrites et rhumatisme psoriasique (Sessions) ———— Éric Toussiot
29 Diagnostic, prise en charge et traitement des spondylarthrites axiales ———— Éric Toussiot
33 Rhumatisme psoriasique : nouveaux concepts dans le diagnostic,
le traitement et l'atteinte cardiovasculaire ———— Éric Toussiot

Pathologies osseuses

- 35 Ostéoporose ———— Pierre Khalifa

Arthrose et arthropathies métaboliques

- 38 Arthrose et arthropathies métaboliques ———— Christophe Thépot
40 La Goutte : la maladie articulaire la plus curable est la plus mal traitée ! ———— Christophe Thépot
42 Prévention et prise en charge de l'arthrose ———— Christophe Thépot

Infectiologie

- 43 Infections ———— Edouard Pertuiset

Fibromyalgie

- 48 Fibromyalgie ———— Pierre Khalifa

Divers

- 49 Changer la prise en charge du lupus systémique ———— Véra Lemaire
50 Maladies systémiques ———— Véra Lemaire
52 Maladie de Horton (MH) et pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR) ———— Bernard Verlhac

Réflexions d'artistes

- 57 Albert Uderzo : 70 ans d'affection pour des millions de lecteurs ———— Patrick Sichère

58 Congrès FRIF 8 et 9 Février 2013 - Paris

37 Rencontres...

39,56 Agenda

16,32 Abonnement

La polyarthrite rhumatoïde

Panorama des sessions

Pascal Hilliquin - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

■ Quels sont les facteurs de risque associés au développement d'une PR ?

(Lahiri M. et al., OP0046)

Le registre de Norfolk, initialement destiné à évaluer les facteurs de risque de cancer (EPIC-Norfolk, *European Prospective Investigation of Cancer in Norfolk*), a été utilisé. L'objectif principal du suivi prospectif dans cette étude était la survenue d'une polyarthrite ; 25.455 participants ont été inclus entre 1994 et 1997 et suivis pendant une durée médiane de 14,2 ans, ce qui correspond à un suivi de 342.916 patients années.

Une polyarthrite est survenue chez 184 sujets, dont 70% de femmes. L'incidence à 10 ans de la polyarthrite a été calculée à 0,37% chez les hommes et 0,67% chez les femmes. Les facteurs de risque identifiés chez les hommes sont le tabagisme avec un risque accru pour chaque augmentation de l'exposition de 10 paquets-années, l'obésité, le diabète, et les facteurs protecteurs sont la consommation d'alcool > 3 unités/jour et un niveau socio-économique élevé. Chez les femmes, les facteurs de risque sont le tabagisme, et un nombre d'enfants ≥ 2 , l'allaitement apparaissant comme un facteur protecteur.

L'identification de facteurs de risque à l'échelon individuel pourrait aider à une recherche précoce de la maladie, dès l'apparition des premiers symptômes.

■ Evaluation de l'incidence de la PR à partir d'une cohorte de jumeaux

(Svendsen AJ. et al., OP0120)

Une étude de cohorte danoise a été menée auprès de 45.280 jumeaux, inclus dans une cohorte et suivis entre 1966 et 2002 ; 162 ont développé une PR (facteur rhumatoïde IgM : 82%, anticorps anti-CCP : 77%). La prévalence de la PR a été établie à 0,20% chez les hommes, 0,54% chez les femmes et globalement à 0,37%. L'incidence annuelle après 55 ans est de 13,3/100.000 patients années chez les hommes, 27,3 chez les femmes et 20,0 pour les deux sexes. Le tabagisme actif ou ancien double le risque de développer une PR (RR=2,0 ; IC 95% : 1,4-2,9).

■ Les traitements biologiques augmentent-ils l'espérance de vie dans la PR ?

Le registre allemand des biothérapies RABBIT a été utilisé pour évaluer l'impact des traitements sur la mortalité dans la PR (Listing J. et al., OP0047). La durée moyenne d'évolution de la PR des 8613 patients inclus est de 10,3 ans, et la période moyenne d'observation est de 3,4 ans. La mortalité enregistrée deux ans après la dernière visite est de 5% (n=426). Le taux de mortalité ajusté selon l'âge et le sexe, comparativement à la population générale

est de 1,6 (1,4-1,8), correspondant à une réduction d'espérance de vie évaluée à 3,5 ans dans les deux sexes. Les patients ayant un DAS 28 au-dessous de 4 de manière prolongée avaient une espérance de vie conservée, identique à celle de la population générale. En revanche, les patients ayant un DAS 28 > 4 à plusieurs reprises lors du suivi avaient une réduction de l'espérance de vie de 6,4 ans pour les femmes et 7,3 ans pour les hommes, après appariement pour l'âge et le sexe. Après ajustement pour l'âge, le sexe, les comorbidités et les traitements reçus, chaque augmentation prolongée de 1 point du DAS 28 confère un risque accru de mortalité de 15%. La corticothérapie était également associée à un accroissement de ce risque. Le risque était en revanche significativement diminué pour les anti-TNF [exposition : 15818 patients années (PA) ; 11,3 décès/1000 PA ; RR=0,65 ; p=0,0004], et n'atteignait pas la significativité statistique pour le rituximab [exposition : 2246 PA années (PA) ; 13,8 décès/1000 PA ; RR=0,81 ; p=0,34] ou les autres biothérapies [exposition : 1347 PA ; RR=0,84 ; p=0,42].

Ces résultats confortent la notion qu'un contrôle efficace et prolongé de l'inflammation est susceptible d'augmenter l'espérance de vie dans la PR, probablement par une réduction des événements cardiovasculaires.

Moindre recours à la chirurgie orthopédique dans la PR

(Nikiphorou E. et al., OP0048)

Deux cohortes britanniques de PR récentes, constituées respectivement dans les années 1986-1999 (ERAS, n=1465) et 2002-2011 (ERAN, n=1236) ont été comparées pour évaluer la diminution du recours à la chirurgie orthopédique depuis la mise à disposition des biothérapies. La durée médiane des symptômes était de 6 mois pour les deux cohortes ; un suivi annuel clinique, biologique et radiographique a été réalisé dans les deux cas. La proportion de patients opérés est respectivement de 38% (n=558, 1287 interventions, suivi maximal : 25 ans) et 17,5% (n=238, 340 interventions, suivi maximal : 9 ans) pour les cohortes ERAS et ERAN. La proportion d'actes chirurgicaux s'établit comme suit respectivement dans les deux cohortes : chirurgie prothétique : 18 et 6,7% ; chirurgie considérée comme « intermédiaire » (synovectomie du poignet, chirurgie de l'avant-pied) : 16 et 3,5% ; chirurgie mineure (canal carpien) : 17 et 9,2%. La baisse du recours à la chirurgie est apparue plus marquée pour les actes concernant les mains, les poignets et les pieds, passant de 8 à 6/1000 patients années.

Les complications digestives hautes des AINS : des données toujours préoccupantes !

Une étude nord-américaine a analysé les différents motifs d'hospitalisation entre 1990 et 2009 (Singh G. et al., OP0119). Le nombre d'hospitalisations pour ulcères gastriques ou duodénaux compliqués est passé de 163.544 en 1990 à 100.589 en 2009. Cette diminution a débuté en 1995, faisant suite à la conférence de consensus du NIH préconisant l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Ces données sont encourageantes car elles contrastent avec une augmentation du nombre total d'hospitalisations

pendant la même période, probablement en rapport avec le vieillissement de la population. Elles restent néanmoins préoccupantes en raison de leur nombre absolu et nécessitent que soient respectées les règles élémentaires de prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Stratégie thérapeutique dans la PR débutante : COBRA ou « COBRA light »

(Den Uyl D. et al., OP0151)

La stratégie initialement développée dans l'étude COBRA consiste à traiter de manière intensive la PR à un stade précoce, par l'association MTX (7,5 mg/semaine), sulphasalazine (2 g/j) et prednisone (60 mg/j, ramenée progressivement à 7,5 mg/j). Cette stratégie a été proposée à 81 patients ayant une PR débutante et comparée à une version dite allégée chez 83 patients, recevant MTX 25 mg/semaine et prednisone 30 mg/j, dose ramenée à 7,5 mg/jour. Cet essai de non-infériorité montre à 6 mois l'absence de différence significative entre les deux groupes, la baisse moyenne du DAS 44 étant de $2,50 \pm 1,21$ dans COBRA et $2,18 \pm 1,10$ pour la version allégée ; la rémission, définie par un DAS 44 < 1,6 est obtenue dans respectivement 49 et 41% des cas.

Quelle est la dose optimale de rituximab ?

Le registre européen CERRERA a permis de comparer deux doses de rituximab, 2 x 1 gr ou 2 x 500 mg, administrés lors du 1er ou deuxième cycle thérapeutique (Chatzidionysiou K. et al., OP0028). L'efficacité du traitement a été jugée à 6 mois sur la réduction du DAS 28 et la réponse EULAR. Les données sont disponibles pour 2873 des 3266 patients inclus dans le registre. La dose de 2 x 1 gr a été utilisée dans 91,4% des cas. Les patients traités par la dose de 500 mg étaient plus âgés, avaient une durée d'évolution de la PR plus longue, un

nombre plus élevé de traitements de fond conventionnels antérieurement utilisés, mais un nombre plus faible de traitements biologiques antérieurs et un DAS 28 initial plus bas ; ils recevaient, moins souvent que ceux traités par la dose de 1 gr, un traitement de fond conventionnel associé (72,6 vs 81%), mais plus souvent une corticothérapie (67 vs 59,3%).

La réponse clinique à 6 mois après le 1^{er} cycle thérapeutique favorise le groupe 1 gr, avec une réduction du DAS 28 de $1,8 \pm 1,3$ vs $1,5 \pm 1,5$ ($p=0,3$; $p=0,07$ après ajustement pour le DAS 28 initial). La proportion de bonne réponse EULAR est de 45,3 vs 48% ($p=0,3$) pour les groupes 1 gr et 500 mg respectivement, et celle des patients en rémission de 9,4 vs 13,9% ($p=0,2$). Au terme d'une période de $6 \pm 1,5$ mois, 579 patients ont été retraités par deux perfusions de 1 gr et 26 par deux perfusions de 500 mg. Le retraitement par la dose de 1 gr, contrairement à celle de 500 mg, s'accompagne d'une réduction plus marquée du DAS 28 à 12 mois ($2,84 \pm 1,46$) par rapport à celle obtenue à l'issue du 1er cycle ($1,94 \pm 1,06$).

Ces résultats, malgré la disparité d'effectif entre les deux groupes de traitement, pose la question de l'opportunité du retraitement par rituximab à une dose de 500 mg, limitant ainsi les risques liés à la déplétion en lymphocytes B prolongée en cas de traitements successifs.

Rémission persistante après l'arrêt du tocilizumab

L'analyse concerne 40 patients ayant arrêté le tocilizumab au terme de la période d'extension de 5 ans de l'essai OPTION (Aguilar-Lozano L., OP0049). Tous les patients étaient en rémission selon le DAS 28, recevaient du méthotrexate, et ont été suivis toutes les 8 semaines jusqu'à la rechute. Pendant les 12 mois de suivi, une rechute est survenue dans 47,5% des cas, 6 fois sur

10 dans les 3 premiers mois suivant l'arrêt du tocilizumab. Ces résultats indiquent que l'arrêt d'une biothérapie semble possible sans risque de rechute sur une période relativement prolongée.

L'idéal serait de disposer d'indicateurs permettant de prédire la survenue précoce d'une rechute après l'arrêt d'un traitement biologique.

Les molécules en développement

■ Inhibition de l'IL-17 dans la PR

(Genovese M. et al., OP0021)

Une étude randomisée de 12 semaines a été conduite chez des patients atteints de PR, naïfs de traitement biologique (n=260) ou n'ayant pas répondu à un traitement anti-TNF (n=188). Les patients ont reçu, en association à un traitement de fond conventionnel, un placebo ou un anticorps monoclonal anti-IL-17 (LY) par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 4, 6, 8 et 10. La dose de LY était de 3, 10, 30, 80 ou 180 mg chez les patients naïfs de traitement biologique et de 80 ou 180 mg chez les patients en échec d'un anti-TNF.

Une réponse significative a été obtenue pour le DAS 28-CRP à 12 semaines, quelle que soit la dose utilisée, l'effet observé augmentant avec la dose. Une amélioration clinique a été mise en évidence dès la fin de la 1^{ère} semaine de traitement. Les infections étaient plus fréquentes chez les patients traités par LY, avec un profil global de tolérance semblable à celui observé avec les agents biologiques.

■ Un nouvel anti-CD20 en sous-cutané

Il s'agit d'une étude de phase IIa conduite chez 67 patients ayant une PR en échec du MTX, randomisés pour recevoir selon un ratio 2/1 un anti-CD20 ou un placebo,

administrés chaque semaine par voie sous-cutanée pendant 12 semaines (Senolt L. et al., LB0004).

Une réponse significative a été obtenue à 12 semaines pour le DAS CRP (p=0,02). Une amélioration clinique a été observée une semaine après le traitement et a persisté 5 semaines après la dernière injection. La réponse au traitement était supérieure en cas de positivité pour le facteur rhumatoïde et les anti-CCP.

■ Inhibition de la GnRH (gonadotropin releasing-hormone) : une approche originale

(Kass A. et al., OP0202)

Un essai a été conduit auprès de 99 patients ayant une PR active malgré un traitement de fond conventionnel, randomisés pour recevoir pendant 5 jours un placebo ou cetrorelix, un inhibiteur de la GnRH administré en sous-cutané. De manière surprenante, les résultats à J5 montrent une amélioration en termes d'ACR 20 pour le cetrorelix (40 vs 18%), avec concomitamment une baisse de la CRP et du taux sérique de TNF α . Ces résultats posent de toute façon les liens probablement sous-évalués entre le système neuroendocrine et la réaction inflammatoire ou immune.

■ Inhibition des chémokines par un antagoniste de CCR-1 (chemokine receptor-1)

(Tak PP., OP0203)

Un essai de phase II a été mené chez 160 PR actives, en échec du MTX, traitées pendant 12 semaines par un placebo (n=54), 100 mg (n=53) ou 200 mg/j par voie orale de CCX354-C, inhibiteur du récepteur 1 de chémokines (CCR-1). La réponse à 12 semaines est supérieure à celle obtenue avec le placebo pour la dose de 200 mg, avec une proportion de répondeurs ACR 20 à 56 vs 44% (p=0,014), et pour les patients naïfs de traitement biologique, à 62 vs 42%

(p=0,002). Les réponses ACR 50, 70, et la baisse de la CRP étaient statistiquement plus marquées avec le CCRX 200 mg par rapport au placebo. L'analyse de la tolérance ne fait pas apparaître d'effet secondaire inattendu.

De nouveaux inhibiteurs de l'IL-6 en développement !

■ Le sarilumab : un nouvel anticorps totalement humain dirigé contre le récepteur de l'IL-6

Les résultats d'un essai de phase II/III, conduit dans la PR en échec au méthotrexate (MTX), ont été présentés (Huizinga TW. et al., OP0023). Les 306 patients ont été randomisés en 6 bras : MTX + placebo ou MTX + sarilumab 100 ou 150 mg/semaine, ou 100, 150 ou 200 mg/2 semaines. L'objectif principal était l'obtention d'une réponse ACR 20 à 12 semaines.

La réponse ACR 20 à 12 semaines n'était significativement supérieure au placebo que dans le groupe sarilumab 150 mg/semaine (72 vs 46%, p=0,02). La poursuite de l'étude de phase III avec les doses de 150 ou 200 mg/2 semaines montre une amélioration significative pour 4 des 7 critères de la réponse ACR, indépendamment de la diminution de la CRP. Le profil de tolérance semble superposable à celui observé avec le tocilizumab.

■ Le sirukumab : anticorps monoclonal humain anti-IL-6

(Hsu B. et al., OP0025)

Cet essai d'une durée de 24 semaines a été conduit chez 151 patients en échec du MTX, recevant en association au MTX un placebo de l'inclusion à la semaine (S) 10 puis le sirukumab 100 mg/2 semaines de S12 à S24, ou depuis l'inclusion, l'une des 4 doses suivantes de

sirukumab : 25, 50 ou 100 mg/4 semaines ou 100 mg/2 semaines.

A S12, le taux de rémission est significativement supérieur pour toutes les doses de sirukumab par rapport au placebo, la meilleure réponse étant obtenue pour le groupe 100 mg/2 semaines (20 vs 0%). La réponse persiste à S24 et S38, soit 14 semaines après la dernière injection de sirukumab.

Les nouvelles molécules par voie orale : les inhibiteurs de JAK

Les janus kinases (JAK) sont un groupe de tyrosine kinases, molécules impliquées dans la signalisation intracellulaire. Il existe trois enzymes différentes, JAK-1, -2 et -3. L'activation de JAK conduit à la phosphorylation de tyrosine kinases intracytoplasmiques, conduisant à la transcription nucléaire de médiateurs de l'inflammation. L'inhibition de JAK conduit globalement à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires. **Cinq inhibiteurs de JAK sont en développement dans la PR**, inhibant sélectivement JAK-1 ou JAK-3, ou de manière combinée JAK1/2 ou JAK1/3. **Le tofacitinib (CP-690550)**, inhibiteur de JAK1/3, est la molécule inhibitrice de JAK la plus avancée dans son développement. Un essai de phase III a été conduit chez 432 patients ayant une PR en échec du MTX, randomisés dans l'un des 5 bras suivants : placebo pendant 3 ou 6 mois puis tofacitinib 5 mg x 2/j, placebo pendant 3 ou 6 mois puis tofacitinib 10 mg x 2/j, tofacitinib 5 ou 10 mg x 2/J ou adalimumab 40 mg SC/2

semaines (*Van Vollenhoven RF. et al., THU0151*). L'analyse a concerné les données rapportées par les patients (*PRO : patient reported outcomes*).

L'analyse à 6 mois montre une amélioration significative pour les deux doses de tofacitinib (5 ou 10 mg), statistiquement supérieure à celle obtenue avec le placebo et identique à celle observée avec l'adalimumab, que ce soit pour l'évaluation globale de l'activité de la PR, la douleur, le HAQ, la qualité de vie évaluée par le SF-36, la fatigue ou le sommeil.

Une analyse combinée des essais de phase III conduits avec le tofacitinib ne fait par ailleurs pas apparaître un risque cardiovasculaire accru ou une augmentation du risque d'hypertension artérielle sous l'effet du traitement (*Charles-Schoeman C. et al., THU0136*).

Un essai randomisé de phase IIb de 24 semaines a été conduit chez 301 patients en échec du MTX, recevant selon un schéma 2 : 1 : 1 : 1 : 1 un placebo, ou une parmi 4 doses d'un inhibiteur de JAK1/JAK2 (LY ou INCB028050 : 1, 2, 4, 8 mg) reçu quotidiennement (*Keystone E., LB0005*).

L'objectif principal est l'analyse de la réponse ACR 20 à 12 semaines pour les 2 groupes recevant 4 ou 8 mg de LY. A 12 semaines, la proportion de répondeurs ACR 20 est de 76% dans les groupes 4 et 8 mg vs 41% sous placebo ($p < 0,001$) ; la proportion de répondeurs ACR 50 est respectivement de 35 et 40% dans les groupes 4 et 8 mg, et celle de répondeurs ACR 70 de 23 et 20%. La proportion de rémission selon le DAS 28-CRP est de 37% dans le groupe 4 mg,

22% dans le groupe 8 mg et 4% sous placebo. La réponse est apparente dès la fin de la 2^{ème} semaine dans les groupes traités par inhibiteur de JAK. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections. A noter également parmi les effets indésirables attendus, la survenue d'une anémie, une élévation de la créatininémie, du LDL- et du HDL-cholestérol.

Un essai pilote a été conduit avec un inhibiteur sélectif de JAK-1 (GLPG0634) auprès de 24 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX (*Vanhouette FP. et al., OP0263*). La sélectivité de la molécule est susceptible d'expliquer l'absence d'effet indésirable imputable à l'inhibition de JAK-2, à savoir l'anémie, la cytolysé hépatique et l'élévation de la cholestérolémie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

»»» Ce qu'il faut retenir

- L'analyse des pratiques confirme un moindre recours à la chirurgie orthopédique dans la PR.
- Les anti-TNF sont susceptibles de réduire la mortalité dans la PR.
- Un nouvel essai avec un inhibiteur de l'IL-17 indique des résultats prometteurs.
- Plusieurs inhibiteurs de l'IL-6, dirigés contre la cytokine ou son récepteur, sont en développement.
- Les inhibiteurs de JAK, molécules administrées par voie orale, sont efficaces dans la PR.

Actualités polyarthrite rhumatoïde

Raphaële Seror - Service Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Risque cardiovasculaire et Polyarthrite Rhumatoïde

■ Lipides et rhumatismes inflammatoires

Les liens entre polyarthrite rhumatoïde (PR) et risque cardiovasculaire commencent à être de mieux en mieux connus. L'étude des facteurs de risques cardiovasculaires au cours de la PR a démontré qu'il existait une corrélation entre le niveau d'activité de la maladie et le risque cardiovasculaire. Le rôle de l'inflammation a été suggéré comme facteur explicatif. Le rôle des lipides et en particulier le HDL-cholestérol semble d'ailleurs être majeur dans la médiation de ce lien existant entre rhumatisme inflammatoire, lipides et risque cardiovasculaire.

En effet, deux études intéressantes ont été présentées cette année. La première, ayant porté sur une cohorte de 25 000 patients sains suivi de façon prospective, a étudié les liens entre les anomalies des profils lipidique et glucidique des patients et leur risque ultérieur de développer un rhumatisme inflammatoire. Cette étude a démontré qu'une baisse du HDL-cholestérol reconnu comme ayant des propriétés anti inflammatoires et l'existence d'une résistance à l'insuline pourraient promouvoir l'inflammation systémique et l'apparition ultérieure d'un rhumatisme. (*T. Gati et al*, OP0117)

Une autre étude de cohorte incluant 1266 patients atteints de rhumatismes inflammatoires récents s'est intéressée aux liens existant entre le profil lipidique des patients et le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Dans cette cohorte d'arthrites récentes, les taux de cholestérol, en particulier HDL, abaissés à l'initiation du traitement étaient associés à la mortalité cardiovasculaire. Les taux de cholestérol les plus abaissés pourraient ainsi être le reflet des maladies les plus inflammatoires. (*A.Z. Alhusain et al.*, OP0118)

■ Impact des nouvelles thérapeutiques sur le risque cardiovasculaire

Ainsi, il apparaît clairement que les liens entre inflammation et risque cardiovasculaire suggèrent que les patients atteints des maladies les plus actives et inflammatoires seraient les plus à risque d'événements cardiovasculaires. On peut donc légitimement espérer qu'une prise en charge du rhumatisme puisse avoir un effet bénéfique et donc se poser la question de l'effet des traitements de fond et des biothérapies sur ce risque cardiovasculaire. Plusieurs études présentées, cette année, se sont intéressées à cette question.

La première étude, issue d'une base de données américaine d'assurance, a inclus plus de 100 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'objectif de cette étude était d'analyser l'impact

de la prescription d'anti-TNF sur le risque cardiovasculaire. Les événements cardiovasculaires étaient définis par la survenue d'un des événements suivants : infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque. Au cours du suivi, 1700 (1.6%) patients ont présenté un événement cardiovasculaire. Les patients mis sous anti-TNF ont ensuite été comparés à ceux ayant reçu des traitements de fond classiques. La prescription d'anti-TNF était associée à une diminution significative de 15% de la mortalité d'origine cardiovasculaire (hazard ratio : HR = 0.87, P=0.005) et de 20% d'infarctus du myocarde (HR = 0.80, P=0.013). Cet effet bénéfique perdurait au cours du temps, et chaque année supplémentaire sous anti-TNF diminuait de près de 20% le risque d'événement, la réduction du risque était de 24%, 42%, et 56% à respectivement 1, 2, et 3 ans. (*M. T. Nurmohamed et al.*, OP0002)

Ces données ont été confortées par celle d'une méta-analyse incluant tous les essais comparant l'adalimumab associé au méthotrexate (1411 patients) au méthotrexate seul (1036 patients). L'adalimumab réduisait de 66% le risque d'événement cardiovasculaire majeur (HR = 0.33, P=0.04) et de 84% le risque d'infarctus du myocarde (HR = 0.16, P=0.008). (*G. Burmester et al.*, FR10145)

Si sur la première étude observationnelle issue d'une grande base de données, le rôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire n'a pu être pris en

compte, la méta-analyse bien que réalisée sur un effectif nettement moindre, permet par le biais de la randomisation, de s'assurer de la comparabilité des groupes quant à l'équilibration des facteurs de risques cardiovasculaires. Ces résultats plaident donc en faveur d'un effet largement « cardio-protecteur » des anti-TNF. Ceci s'explique très probablement par le contrôle de la maladie et donc du processus inflammatoire. Cependant, aucune de ces études n'a évalué l'impact éventuel d'une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires qui est possiblement différente et plus optimale chez ces patients sous biothérapie.

Une dernière étude portant sur 8600 patients du registre de PR allemand RABBIT s'est intéressée à l'impact à moyen terme du niveau d'activité de la maladie et de la prescription de biothérapie sur la mortalité. Après un suivi de plus de 3 ans, 5% des patients sont décédés.

Comparativement à la population générale du même âge, le risque de mortalité était augmenté d'un facteur 1.6 (SMR= 1.6 [95%CI: 1.4 – 1.8]) ce qui correspondait à une diminution de l'espérance de vie d'environ 3.5 ans. De façon intéressante, ce sur-risque de mortalité était clairement associé à l'activité de la PR. Puisque les patients dont la maladie restait peu active durant le suivi (DAS moyen <4.0) avaient une espérance de vie normale, alors que les patients ayant une maladie active (DAS28 moyen >4.0) voyaient leur espérance de vie réduite de plus de 6 ans. Un sur-risque de mortalité de 15% s'observait à chaque point de DAS supplémentaire.

Comparativement aux traitements de fond conventionnels, la prescription d'un anti-TNF était associée à une diminution du risque de 35%, et celle des autres biothérapies à une diminution d'environ 20%. Cette analyse était ajustée sur l'âge, l'activité de la maladie, les comorbidités et la dose de prédnisone. Les corticoïdes augmentaient quant à eux

le risque de 20% à chaque augmentation de dose de 5mg/j ($p=0.003$).
(J. Listing et al., OP0047)

Ainsi un traitement efficace permettant le contrôle de l'activité de la maladie agit non seulement le risque cardiovasculaire mais aussi l'espérance de vie !

Les essais de stratégies thérapeutiques : évaluation à long terme

A l'ère où l'obtention de la rémission devient notre obsession, une question stratégique reste encore non totalement résolue, celle de savoir si l'induction rapide de la rémission pas l'administration initiale d'une biothérapie dans la PR récente offre un meilleur pronostic clinique ou structural que nos stratégies de traitement usuelles. Pour répondre à cette question, nous disposons des résultats à long terme de 3 grands essais de stratégies thérapeutiques.

Le premier est le tout premier essai de stratégie monté dans la PR. Il s'agit de l'étude BEST dont les résultats à 8 ans ont été présentés. Cet essai ayant inclus un peu plus de 500 patients avec une PR récente comportait 4 stratégies thérapeutiques différentes (Figure 1). En plus du traitement initial, chaque passage d'une étape à l'autre dans l'escalade thérapeutique était guidé par un objectif d'obtenir une faible activité ($DAS44 \leq 2,4$) ou une rémission clinique ($DAS44 \leq 1,6$), avec surveillance rapprochée (tous les 3 mois) ou *tight control*. En cas d'obtention d'une rémission pendant plus de 6 mois, la diminution puis un arrêt des traitements étaient possibles. Après 8 ans de suivi, il n'y avait pas de différence d'efficacité sur les paramètres cliniques quel que soit le bras initial de traitement. Parmi les 347 patients toujours suivis, 79% étaient en faible niveau d'activité et 52 % en rémission. De plus, entre 19 et 15 % des patients étaient en rémission sans traitement. Concernant l'efficacité radiologique alors qu'il existait une différence au cours des 2 premières années entre les bras ayant reçu une thérapie intensive ou une biothérapie d'emblée et les autres bras, la progression radiologique

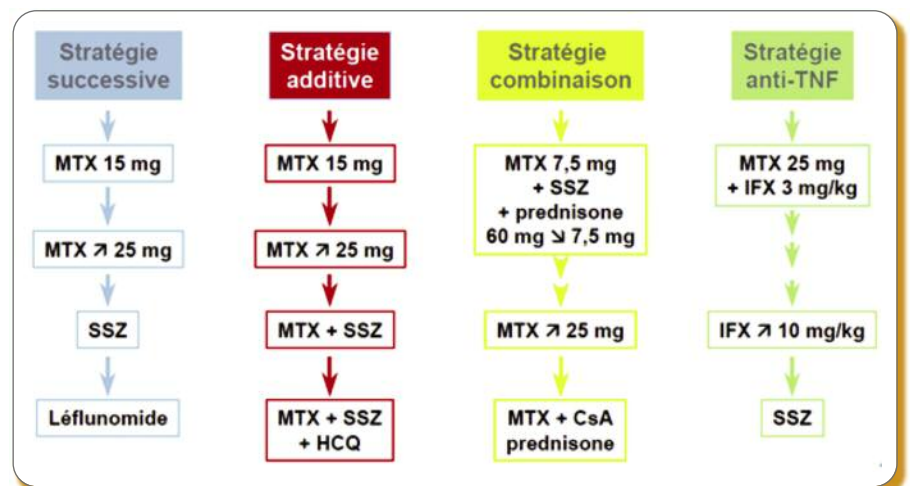


Figure 1 : Etude Best

CsA: cyclosporine; IFX: infliximab; MTX: méthotrexate; SSZ: sulfasalazine.

annuelle était ensuite similaire et faible dans les 4 groupes, reflet de l'efficacité du contrôle serré. (M. van den Broek et al., OP0154)

Le second essai (NEO-RACO) avait évalué l'ajout de l'infliximab (IFX) (pendant les 6 premiers mois de traitement) à une combinaison de traitements de fond (comportant méthotrexate, salazopyrine et plaquenil) associée à une corticothérapie faible dose (7,5mg/j). Chez ces 99 patients ayant une polyarthrite récente, ce traitement était associé à un contrôle serré qui imposait une augmentation des traitements en l'absence d'une réponse supérieure à l'ACR50 à 2 visites consécutives. A 5 ans, les taux de rémission ACR (59% vs. 60%) et DAS28 (83% vs. 88%) étaient similaires dans les bras avec et sans IFX. Et, comme pour l'étude BEST alors qu'à 2 ans, il existait un bénéfice structural de l'adjonction de l'IFX, le score total de Sharp/van der Heijde moyen à 5 ans ne différait pas entre les 2 groupes. (V. Rantalaiho et al., OP0147)

Le dernier essai (IDEA) avait comparé les associations méthotrexate + IFX (administré à S0, 2, 66, 14, 22) et méthotrexate + bolus de méthylprednisone (administrés aux mêmes dates). Chez ces 112 patients atteints de PR récente, en cas de non obtention de la rémission à 6 mois, une escalade thérapeutique avec différents traitements de fond conventionnels était prévue. A la semaine 50, la rémission ($\text{DAS44} < 1.6$) était obtenue chez 52% des patients dans le bras IFX versus 36% dans le bras bolus de méthylprednisone ($p=0.088$). Cependant, après 52 semaines, la variation médiane du score de Sharp était nulle dans les 2 groupes. La proportion de patients non-progresseurs était de 85.7% vs. 76.5% à la semaine 52 ($p=0.261$) et 73.8% vs. 70.6% à la semaine 78 ($p=0.730$) dans les bras IFX et bolus de méthylprednisone, respectivement. (J. L. Nam et al., OP0156)

Ces 3 essais démontrent que l'adjonction d'une biothérapie d'emblée chez des PR récentes n'influe pas de façon significative le pronostic à long terme que ce soit en termes de rémission clinique ou de progression radiographique. Ceci démontre donc que c'est plus le contrôle serré de la maladie ("tight control") et l'adaptation rapide des traitements en cas de non obtention de la rémission, que la mise en route d'emblée d'une biothérapie qui influe sur le pronostic à long terme de la PR.

Enfin ! : des face-à-face :

Après une décennie d'essais thérapeutiques évaluant chaque nouvelle biothérapie versus méthotrexate seul, le plus souvent chez des patients en échec de ce dernier, les résultats des premiers essais de face/face évaluant des biothérapies étaient très attendus.

■ Abatacept versus Adalimumab

(M. Schiff et al., OP0022)

Un premier essai (étude AMPLE) portant sur 646 patients a comparé l'abatacept sous-cutané (ABA 125mg/semaine) à l'adalimumab (ADA 40mg/2semaines) en association à une dose stable de méthotrexate chez les patients en échec de méthotrexate. Ils s'agissait d'un essai de non-infériorité. Le critère principal était les taux de réponse ACR20 à un an. L'efficacité clinique était similaire dans les 2 bras de traitement (Figure 2), remplissant l'objectif de non infériorité. De plus, le délai d'action des 2 molécules était strictement identique. Enfin, les taux de non progresseurs étaient tout à fait superposables dans les 2 bras, avec une augmentation du score de Sharp de 0.58 (bras ABA) versus 0.38

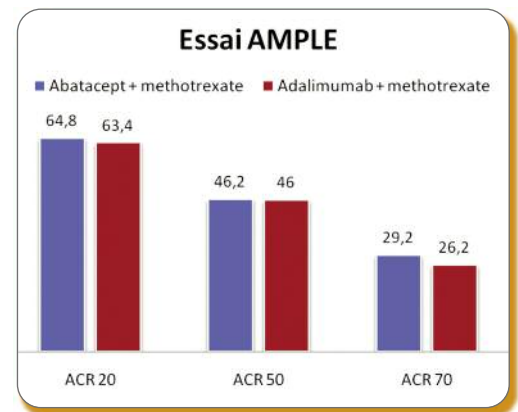


Figure 2 : Résultats de l'étude AMPLE: Abatacept versus Adalimumab en association au méthotrexate chez des patients en échec du méthotrexate.

(bras ADA). En termes de tolérance, on notait un profil de tolérance peu différent entre les 2 bras avec toutefois significativement moins de réactions au site d'injection (3.8% versus 9.2%, $p=0.006$) chez les patients sous ABA. Cet essai très bien conduit nous offre donc une nouvelle alternative de biothérapie de première intention disponible par voie sous-cutanée!

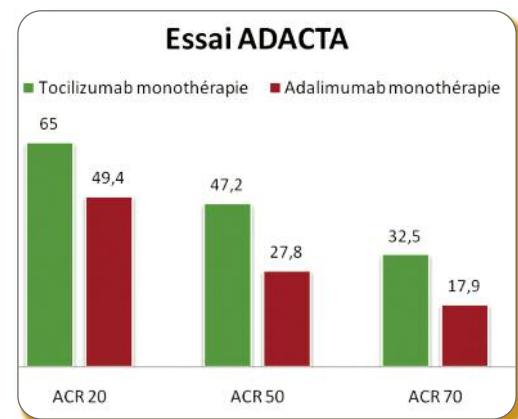


Figure 3 : Résultats de l'étude ADACTA: Tocilizumab versus Adalimumab en monothérapie chez des patients en échec du méthotrexate.

(C. Gabay et al., LB0003)

2 bras. Le critère principal était la variation de DAS à la semaine 24.

Bien qu'il s'agisse d'un essai de face/face, on regrette toutefois que cet essai ait utilisé comme comparateur l'Adalimumab en monothérapie, dont on sait qu'il est bien moins efficace qu'en association au méthotrexate, à l'inverse du Tocilizumab qui lui a une efficacité similaire qu'il soit prescrit ou non en association au méthotrexate. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RéfleXions Rhumatologiques

 Dédectible de vos frais professionnels

☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 90 €

☐ 1 an : 90 € ☐ 2 ans : 160 €

☐ 1 an : 40 € ☐ 2 ans : 60 €

☐ 1 an : 70 € ☐ 2 ans : 130 €

Adresse :

Email :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | Cryptogramme : | | | | |

Signature :



En application de l'arrêté de juillet 2006
portant homologation des règles
de validation de la FMC,
un abonnement à un périodique médical
répondant aux critères de qualité définis
par les CNFMC donne droit
à 4 crédits FMC/an,
dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :

JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Prise en charge de la PR*

Karine Louati - Hôpital Saint-Antoine, Paris

L'avancée dans le développement des traitements de fond dans la polyarthrite rhumatoïde se poursuit. Le laboratoire Bristol-Myers Squibb a mis en avant la place de l'abatacept en forme sous-cutanée dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Le point fort a été de présenter les données de l'étude AMPLE comparant l'abatacept sous forme sous-cutanée à l'adalimumab.

■ Recommandations actuelles sur les stratégies de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Depuis 2010, les nouveaux critères ACR/EULAR et les recommandations de stratégies de prise en charge ont permis de diagnostiquer de manière plus précoce la polyarthrite rhumatoïde et d'être plus exigeant sur le but à atteindre grâce aux nouveaux traitements que nous avons à notre disposition. La stratégie du « tight control », qui encourage à avoir un suivi rapproché tous les 1 à 3 mois, et du « treat to target », qui est de nous donner comme objectif la rémission voire une faible activité de la maladie, apparaissent bien appliquées dans la

pratique clinique et plus efficaces que la stratégie habituelle concernant l'activité (surtout en utilisant les DAS28 et l'imagerie) et la fonction. Nos décisions doivent désormais être prises en tenant compte des recommandations, des différentes données disponibles dans la littérature concernant les traitements de fond et de l'avis de nos patients.

■ Mécanismes d'action de l'abatacept

Ils s'agit d'un modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T. Le lymphocyte B présente à sa surface la molécule B7 ou CD80/86 qui peut se lier à la molécule CD28 présente sur le lymphocyte T et entraîner un signal de co-stimulation parallèlement à la présentation antigénique et ainsi entraîner l'activation du lymphocyte B et du lymphocyte T. La molécule CTLA4 membranaire ou soluble inhibe cette co-stimulation en se liant à CD80/86 empêchant donc sa fixation avec CD28. Cette co-stimulation pourrait aussi être impliquée dans l'adhésion des lymphocytes T aux cellules endothéliales. L'abatacept est un analogue de CTLA4, appelé CTLA4-Ig et son mode d'action est donc non seulement de bloquer la stimulation du lymphocyte T mais aussi du lymphocyte B et du macrophage.

■ Traiter en fonction de la médecine basée sur les preuves

Les données de la littérature sont à notre disposition pour nous guider dans le choix des traitements des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Tout d'abord chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente naïve de biothérapie, bien que l'abatacept n'ait pas l'AMM en première intention de traitement par biothérapie, il a été montré que l'abatacept en association au méthotrexate diminuait le score échographique de synovite PDUS global dès la première semaine [- 0,7 points/24 sur 8 MCP], à 3 mois et à 6 mois ainsi que le DAS 28 dès la première semaine, la diminution n'étant cliniquement pertinente qu'à partir du 2^{ème} mois. Par ailleurs, selon l'étude observationnelle ARMO, l'évolution de la réponse clinique évaluée par le score RAPID3 sous abatacept paraît similaire aux anti-TNF (adalimumab, infliximab et étanercept) durant les 30 premiers mois. De plus, l'étude AGREE montre que l'obtention de la rémission en termes de DAS28-CRP ou de SDAI est plus importante lorsque le méthotrexate est associé à l'abatacept.

Dans la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une réponse inadéquate aux DMARDs, l'étude ATTEST montre qu'à 6 mois, l'abatacept permet une rémission DAS28 chez 19,6%

* Symposium BMS - EULAR Berlin juin 2012

des patients versus 5,5% des patients traités par le placebo. Concernant l'atteinte structurale, il existe également une réduction du score IRM RAMRIS. Dans l'étude observationnelle ACTION, le taux de maintien de l'abatacept paraît convenable : globalement 88,6% à 6 mois et 70,7% à 1 an.

Concernant la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde établie ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF, l'abatacept associé à un DMARD permettait d'une part une diminution de l'activité (DAS28 et SDAI) par rapport au placebo à 6 mois selon l'étude ATAIN et d'autre part l'obtention de la rémission DAS28 à 1 an chez 22,6% des patients FR+ et 26,8% des patients FR- ainsi qu'une faible activité DAS28 chez respectivement 30,9% et 32,1% des mêmes patients selon l'étude AIM (patients naïfs d'anti-TNF).

Quant aux effets indésirables, après 1 an de traitement par abatacept associé au méthotrexate, seulement 3 patients sur 156 avaient présenté une infection, aucun n'avait de complication post-opératoire ou de tuberculose, alors que 14 des 165 patients traités par infliximab et méthotrexate avaient présenté des infections (étude ATTEST).

Concernant les données au long cours, à 7 ans, 69,7% (64,0-85,4) des patients avaient une faible activité et 51,5% (34,5-68,6) étaient en rémission selon le DAS28 sous abatacept et le taux de maintien à 4 ans était de 73% pour l'abatacept contre 56 à 74 % pour les anti-TNF. Ainsi il est montré que l'abatacept fait partie des thérapies disponibles pour atteindre la rémission ou la faible activité: l'efficacité de ce traitement est convenable à court et long terme et le profil de tolérance est bon.

■ Première étude face à face comparant deux biothérapies par voie sous-cutanée

Afin de comparer l'efficacité et la tolérance des biothérapies, nous pouvions jusqu'à présent nous appuyer sur des comparaisons indirectes. L'étude AMPLE est une comparaison directe dite « face à face » de deux molécules en sous-cutané : abatacept et adalimumab.

L'abatacept est actuellement prescrit en forme intra-veineuse mais il a été montré que les formes sous-cutanées (SC) 125 mg/semaine (qui n'a actuellement pas l'AMM en Europe) et intra-veineuse environ 10mg/kg/mois, en association au méthotrexate ont une efficacité comparable à 6 mois (étude ACQUIRE). La tolérance et l'immunogénicité sont également comparables (étude ATTUNE) : le développement d'anticorps était trouvé dans respectivement 1,1% et 2,3% des cas et cela n'était pas corrélé à la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance.

L'étude AMPLE est une étude de phase III qui a inclus 646 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 318 ont été randomisés dans le bras abatacept SC 125mg/semaine et 328 dans le bras adalimumab SC 40mg toutes les 2 semaines, les deux traitements étant associés au méthotrexate. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne les données démographiques. L'âge moyen était de 51 ans, environ 82% des patients étaient des femmes, environ 80% étaient d'origine caucasienne et le poids moyen était de 80kg. La polyarthrite rhumatoïde évoluait depuis respectivement 1,9 et 1,7 an, le FR était positif dans respectivement 75,5 et 77,4%, l'EVA douleur était respectivement de 63,1 et 65,5, la CRP de respectivement 1,6 et 1,5 mg/dL et le

DAS28-CRP était de 5,5 dans les groupes abatacept et adalimumab. A 1 an, la proportion des patients répondeurs ACR20 était comparable dans les deux groupes : 64,8% dans le groupe abatacept vs 63,4% dans le groupe adalimumab (différence de 1,8% [IC95% = -5,6% à 9,2%]).

De plus, les cinétiques des pourcentages de répondeurs ACR20, ACR50 et ACR70 et de diminution du DAS28-CRP étaient nettement superposables entre les deux groupes. Il en est de même pour la proportion de patients en rémission et faible activité DAS28. Le pourcentage de patients ayant une amélioration de la qualité de vie basée sur le HAQ ainsi que la proportion de patients n'ayant pas de progression structurale étaient également superposables entre les deux groupes.

Concernant la tolérance, 280 patients avaient présenté des effets indésirables sous abatacept vs 283 sous adalimumab. Le nombre d'infections sévères et de cancers était comparable mais il y avait significativement moins de réactions au site d'injection dans le groupe abatacept (9,1% vs 3,8%). Onze des 318 patients ayant reçu l'abatacept ont arrêté le traitement pour effets indésirables (dont aucun pour infection sévère) contre 20 des 328 patients traités par adalimumab.

Ainsi chez les patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate, l'abatacept SC et l'adalimumab ont une efficacité clinique et structurale comparable et des effets indésirables similaires, excepté pour les réactions au point d'injection qui seraient moins nombreuses avec l'abatacept. L'abatacept pourrait donc être une alternative aux anti-TNF chez les patients naïfs de biothérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Viser un contrôle global dans la polyarthrite rhumatoïde ("Aiming at comprehensive disease control")

Raphaële Seror - Service Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Introduction

Pr Edward C Keystone (Canada)

Le concept de "contrôle global" de la polyarthrite a été introduit, il comporte les 3 points suivants:

- 1) une composante clinique passant par la suppression du processus inflammatoire : atteindre le niveau de faible activité, définie par un DAS28 <3,2 et si possible de rémission définie par un DAS28 <2,6
- 2) une composante structurale : l'absence de progression radiographique définie comme une variation du score de Sharp modifié de ≤ 0.5 .
- 3) une composante fonctionnelle: le maintien d'une capacité fonctionnelle normale définie comme un score HAQ <0.5.

■ Le contrôle complet de la maladie est-il un objectif atteignable?

Pr Edward C Keystone (Canada)

L'objectif principal du traitement moderne de la polyarthrite rhumatoïde vise à maintenir et maximiser la qualité de vie à long terme des patients par le biais du contrôle global de l'évolutivité de la maladie.

Avec des thérapeutiques actuelles combinant le méthotrexate à des biothérapies

comme l'adalimumab, environ 40 à 60% des patients atteignent le niveau de faible activité, chez 66 à 80% des patients l'évolutivité structurale est inhibée et près de 50 à 60% des patients récupèrent une capacité fonctionnelle normale. Dans les essais thérapeutiques, ces paramètres sont habituellement évalués séparément, raison pour laquelle il est habituellement difficile d'estimer la proportion de patients chez lesquels un contrôle global de la maladie est obtenu. Si l'on regroupe ces 3 critères, environ un tiers des patients atteints de polyarthrite récente (étude PREMIER)^[1] et un cinquième de ceux atteints de polyarthrite ancienne (Etude DE016, 11 ans d'évolution en moyenne)^[2] atteignent cet objectif de contrôle complet de la maladie. Cette différence entre les patients ayant une maladie récente et ceux ayant une maladie plus ancienne s'explique par le fait que les patients ayant une longue durée d'évolution avaient un handicap préalable à l'introduction de la biothérapie, plaidant en faveur d'un contrôle précoce de la maladie.

■ Rôle du "treat to target" dans l'obtention du contrôle global de la maladie

Pr Arthur Kavanaugh (USA)

Dans la dernière décennie, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde s'est considérablement améliorée. Ceci

n'est pas uniquement lié à la disponibilité de nouveaux traitements, mais aussi à la façon de les utiliser. En effet, un diagnostic et une prise en charge plus précoces de la polyarthrite associée à un contrôle serré de la maladie permettant une adaptation plus rapide des traitements dans l'objectif d'obtenir une rémission, est une des clefs de voûte du traitement de la polyarthrite rhumatoïde^[3]. En effet, un contrôle précoce des symptômes permet d'éviter l'apparition de dommages structuraux et ainsi de maintenir une fonction normale.

Bien que les recommandations thérapeutiques suggèrent la possibilité d'un traitement intensif d'emblée chez des patients ayant des facteurs de mauvais pronostic, le méthotrexate reste dans la pratique clinique le traitement de première intention dans une vaste majorité des cas^[4]. Une évaluation précoce avec un ajustement rapide (dans les 3 à 6 mois) du traitement est ensuite effectuée, en accord avec les recommandations, en cas de non obtention des objectifs thérapeutiques^[3].

L'étude OPTIMA a évalué différentes stratégies afin de savoir si l'ajustement précoce des thérapeutiques, par adjonction de l'adalimumab, en cas de non obtention d'un faible niveau d'activité à 6 mois permettait de remplir secondairement ces objectifs thérapeutiques. Cette étude a montré qu'une adaptation précoce des traitements optimise les chances d'obtenir un contrôle global

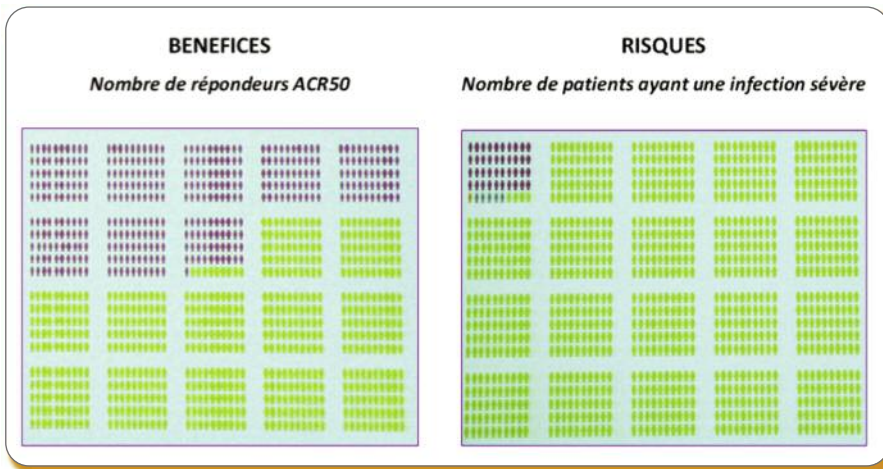


Figure 1 : Représentation graphique de rapport bénéfice-risques d'une biothérapie : Exemple de l'association adalimumab plus méthotrexate.

Sur 1000 personnes, en violet sont représentés les patients ayant une réponse ACR50 (à gauche) ou ayant eu une infection sévère (à droite) en 1 an de traitement.

de la maladie. Cette optimisation des traitements doit se faire dès les premiers mois de traitement. C'est donc bien la surveillance rapprochée et le contrôle serré qui permet de ne pas rater cette fenêtre d'opportunité et optimise les chances de contrôler la maladie.

■ Augmenter l'adhésion des patients à leur traitement pour améliorer leur pronostic

Pr Peter Nash (Australia)

Les motivations qui poussent les patients à débuter et/ou continuer leur traitement sont influencées par leur propre perception de la sévérité de leur maladie

et leurs craintes concernant les possibles effets secondaires des traitements. Le ratio bénéfices attendus/risques encourus est tout aussi réel du point de vue du patient que de celui du médecin. Les croyances des patients concernant les traitements et leur perception de leur maladie ont une forte influence sur leur adhésion aux traitements^[5]. Or, cette adhésion est indispensable au succès de la stratégie thérapeutique, puisqu'il est clairement démontré que le *non compliance* est associé aux poussées de la maladie et à l'échec thérapeutique^[6]. De plus, la principale cause de *non compliance* est la crainte des effets secondaires. Même si tout clinicien est convaincu de l'importance de l'adhésion du patient à son traite-

ment, son implémentation est parfois difficile dans la pratique quotidienne. Ainsi une bonne communication entre le médecin et son patient concernant les inquiétudes de ce dernier améliore le pronostic de bon nombre de maladies chroniques^[7]. L'utilisation d'outils de communication visuels (**Figure 1**) peut aider à informer les patients sur les risques et bénéfices attendus des traitements, ainsi que les techniques d'"entrevues de motivation", qui sont autant d'outils qui peuvent aider à faire converger les objectifs des médecins et des malades.

Conclusion

Pr Keystone (Canada)

Ainsi si les objectifs du traitement moderne de la polyarthrite rhumatoïde sont de maintenir et maximiser la qualité de vie à long terme des patients par le biais du contrôle global de la maladie, les thérapeutiques ciblées et les avancées stratégiques réalisées ces dernières années dans le polyarthrite rhumatoïde, rendent ces objectifs atteignables. Le suivi rapproché et le contrôle serré de la maladie sont des éléments clefs de ce contrôle de la maladie. Toutefois, ils demandent une adhésion des patients à leur traitement pour optimiser les chances de réussite. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. van der Heijde, D., Breedveld, F.C., Kavanaugh, A., et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol*, 2010. 37(11): 2237-46.
2. Jamal, S., Patra, K., and Keystone, E.C. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*, 2009. 28(4): 413-9.
3. Smolen, J.S., Aletaha, D., Bijlsma, J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(4): 631-7.
4. Smolen, J.S., Landewe, R., Breedveld, F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(6): 964-75.
5. Neame, R. and Hammond, A. Beliefs about medications: a questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(6): 762-7.
6. Contreras-Yanez, I., Ponce De Leon, S., Cabiedes, J., Rull-Gabayet, M., and Pascual-Ramos, V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci*, 2010. 340(4): 282-90.
7. Stacey, D., Bennett, C.L., Barry, M.J., et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): CD001431.

Etude PRESERVE *

Rapporteur de la table ronde : Pascal Hilliquin

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

La possibilité de réduire la dose d'une biothérapie voire de l'arrêter, tout en maintenant la réponse thérapeutique obtenue, reste une question non résolue, en particulier dans la PR. L'étude PRESERVE a été conduite dans une population atteinte de PR avec une activité modérée ($3,1 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$) et traitée par étanercept (ETN) en association au méthotrexate (MTX) selon le schéma habituel (50 mg/semaine) ; chez les patients obtenant de manière prolongée une faible activité ($\text{DAS } 28 < 3,1$) ou une rémission ($\text{DAS } 28 > 2,6$) au terme de 36 semaines, trois stratégies thérapeutiques ont été comparées : maintien de l'ETN 50 mg en association au méthotrexate (MTX) ; ETN 25 mg en association au MTX ; ou arrêt de l'ETN avec poursuite du MTX.

Cette étude multicentrique a été conduite chez des patients ayant une PR modérée en réponse inadéquate au MTX (15 à 25 mg/semaine), avec une dose stable depuis au moins 8 semaines. Au cours de la 1^{ère} période de 36 semaines, réalisée en ouvert, tous les patients ont été traités par l'association MTX + ETN 50 mg ($n=834$). Les patients ayant une faible activité de la PR maintenue en moyenne pendant les 24 dernières semaines de

la 1^{ère} période ont été randomisés pour recevoir au cours de la 2^{ème} période réalisée en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, le MTX seul ($n=200$), MTX + ETN 25 mg ($n=202$) ou MTX + ETN 50 mg ($n=202$). La durée moyenne d'évolution de la PR était de 6,9 ans à l'inclusion, et le DAS moyen initial à 4,4.

Les résultats à la fin de la 1^{ère} période montrent qu'une faible activité de la PR est observée dans 86% des cas et la rémission dans 67% des cas. A la semaine 36, la réponse ACR 20/50/70 est obtenue respectivement dans 76, 63 et 30% des cas, et l'absence de progression radiologique dans 82,4% des cas.

Les facteurs prédictifs de la rémission à la fin de la 2^{ème} période (semaine 88) ont été étudiés (Smolen J. et al., *FRI0194*). La rémission selon le DAS 28 persistait à la semaine 88 dans 71% des cas sous ETN 50 mg, 66% sous ETN 25 mg et dans 35% des cas sous MTX en monothérapie. Les meilleurs éléments prédictifs de la perte de la rémission à la semaine 88 étaient l'absence de rémission et le DAS 28 élevé à la semaine 36, ainsi que l'absence de rémission prolongée durant la fin de la 1^{ère} période. Les résultats à la fin de la deuxième période montrent une progression struc-

turale significativement moins importante dans le groupe ETN 50 mg + MTX versus MTX en monothérapie.

Une analyse post hoc a évalué l'impact de la durée de la PR - ≤ 2 vs > 2 ans - sur les résultats cliniques et structuraux à 36 semaines (Hall S. et al., *FRI0094*). Les deux groupes n'étaient pas identiques à l'inclusion, avec en particulier une plus forte proportion de positivité du facteur rhumatoïde et/ou des anti-CCP dans le groupe avec une durée d'évolution depuis plus de 2 ans. Les résultats laissent toutefois apparaître dans ce groupe un taux annuel de progression radiologique plus bas et une probabilité plus forte d'absence de progression structurale.

L'étude PRESERVE démontre que la rémission clinique peut être obtenue dans 2/3 des cas en cas d'activité modérée de la PR. Les meilleurs résultats cliniques et structuraux sont obtenus au terme de 88 semaines avec la poursuite du schéma thérapeutique initial, à savoir la poursuite de l'association méthotrexate et étanercept 50 mg. ■

Conflits d'intérêts : aucun

* Symposium Pfizer - EULAR Berlin juin 2012

Nouvelles perspectives en 2012 dans la prise en charge des patients *

Echanges d'expériences Allemagne - Canada - France

Rapporteur de la table ronde : Pascal Hilliquin

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes.

Le golimumab est le dernier inhibiteur du TNF- α ayant obtenu l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA) et le rhumatisme psoriasique (RP). Il sera administré à raison d'une injection mensuelle de 50 mg par voie sous-cutanée.

Les caractéristiques du golimumab ont été présentées par J. Sibilia (Strasbourg). Le golimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α . Il s'agit d'une IgG1 κ humaine produite à partir d'un modèle de souris transgéniques. Le golimumab se lie au TNF α soluble et membranaire avec une forte affinité et spécificité, ce qui le différencie d'autres inhibiteurs du TNF- α . La solubilité et la stabilité de la molécule permettent d'obtenir une formule hautement concentrée et un plus faible volume injecté (0,5 ml). L'immunogénécité semble faible, les études de phase III réalisées avec le golimumab dans la PR, la SA et le RP ayant montré la présence d'anticorps anti-golimumab dans 5% des cas, moins souvent en cas d'association au méthotrexate (MTX), environ 3% vs 8%.

Les essais réalisés dans la PR ont été présentés par H. Schulze-Koops (Munich). L'étude GO-FORWARD a été conduite chez des patients ayant une PR active malgré le MTX (≥ 15 mg/semaine depuis au moins 3 mois) et naïfs d'anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir le MTX seul (n=133), le golimumab (100 mg/mois) en monothérapie (n=133), ou le golimumab en association au MTX, à la dose mensuelle de 50 ou 100 mg (n=89 dans chaque groupe). L'objectif

principal, à savoir la réponse ACR 20 à 14 semaines, est vérifié dans 33,1% des cas sous MTX + placebo, 44,4% sous golimumab seul (p=0,059), dans 55,1% sous MTX + golimumab 50 mg (p=0,001) et 56,2% sous MTX + golimumab 100 mg (p<0,001). A 24 semaines, la réponse ACR 20 est obtenue dans 59,6% des cas dans les groupes golimumab + MTX, et la réponse ACR 50 dans 37,1% des cas dans le groupe golimumab 50 mg + MTX et 32,6% des cas pour le groupe golimumab 100 mg + MTX. Une amélioration significative du score HAQ, de la fatigue et de la qualité de vie ont été observées chez les patients traités par l'association golimumab + MTX. Les résultats ont conduit à l'AMM de golimumab 50 mg associé au MTX dans la PR. Les résultats sont identiques pour les deux doses de golimumab, 50 ou 100 mg/mois, associé au MTX.

L'étude GO-AFTER a été réalisée chez 461 patients en échec d'au moins un anti-TNF, randomisés pour recevoir un placebo (n=155), le golimumab 50 mg (n=153) ou 100 mg/mois (n=153). La proportion de répondeurs ACR 20 à 14 semaines est de 35,3% sous golimumab 50 mg et de 37,9% sous golimumab 100 mg vs 18,1% sous placebo (p<0,001) ; les résultats à 24 semaines sont respectivement de 34%, 43,8% et 16,8%.

Les résultats dans la SA ont été présentés par RD. Inman (Toronto).

L'essai GO-RAISE a été conduit dans la SA active et a comparé trois groupes de traitement : placebo (n=78), golimumab 50 mg/mois (n=138) et golimumab 100 mg/mois (n=140). La réponse ASAS 20 à 14 semaines, représentant le critère

principal de l'étude, était obtenue dans 60% des cas. A 24 semaines, la proportion de répondeurs ASAS 20 atteint 65,7% des cas pour la dose de 100 mg. Une amélioration significative est également observée pour les scores BASFI et BASMI, les troubles du sommeil et la qualité de vie. La réponse clinique persiste à 52 et 104 semaines. Une réduction significative des signaux inflammatoires rachidiens en IRM est observée parallèlement à l'amélioration clinique et persiste à la semaine 104.

Les résultats de l'étude GO-REVEAL, réalisée dans le rhumatisme psoriasique actif, ont été présentés par A. Saraux (Brest). Pendant les 16 premières semaines, les patients ont été traités par placebo (n=113), golimumab 50 mg ou 100 mg/mois (n=146 dans chaque groupe). A 24 semaines, tous ont été traités par l'une des deux doses de golimumab. A 14 semaines, la proportion de répondeurs ACR 20 est de 50,7% sous golimumab 50 mg vs 8,8% sous placebo (p<0,001). L'amélioration obtenue pour le psoriasis (score PASI 75) est également significative et persiste à 2 ans. Une amélioration a également été mise en évidence pour l'atteinte unguéale, le score d'enthésites, le score HAQ et la qualité de vie évaluée par le score SF-36. La progression structurale, évaluée par le score de Sharp modifié par van der Heijde, est significativement réduite à 24, 52 et 104 semaines.

L'analyse de la tolérance ne fait pas apparaître de toxicité inattendue par rapport aux autres inhibiteurs du TNF (RD. Inman). ■

* Table Ronde MSD - en marge du Congrès EULAR Berlin juin 2012

Conflits d'intérêts : aucun

Spondylarthrites et rhumatisme psoriasique (Sessions)

Éric Toussirot

Centre Investigation Clinique Biothérapie CBT-506 & service de Rhumatologie, CHU de Besançon

Département Universitaire de Thérapeutique & Équipe d'Accueil 4266

Agents Pathogènes et Inflammation, IFR133, Université de Franche-Comté, Besançon.

Points forts :

- Le tabac est associé à l'activité de la maladie et à la progression des ossifications rachidiennes dans les spondylarthrites.
- Les anti TNF α , infliximab notamment, ont un effet protecteur sur la dégradation cartilagineuse à la hanche.
- L'adalimumab permet de réduire les récurrences d'uvéite antérieure aiguë dans la spondylarthrite ankylosante.
- Les agents anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) sont inefficaces sur les manifestations cliniques de la spondylarthrite.
- L'ustekinumab (anticorps anti-IL/12:23) et le certolizumab pegol sont efficaces dans le rhumatisme psoriasique.

Des sessions quotidiennes étaient consacrées aux spondylarthrites (SA). Celles qui ont été sélectionnées sont déclinées selon les chapitres suivants : influence des facteurs d'environnement, données en imagerie radiologique standard ou IRM, marqueurs biologiques, traitements et rhumatisme psoriasique.

Facteurs d'environnement : influence du tabac sur les spondylarthrites

Le tabac est associé à un niveau d'activité de la maladie élevé dans la SA (Ciurea A, OP0096).

Cette étude suisse s'est intéressée à l'impact du tabagisme sur l'activité de la SA selon le BASDAI et le score ASDAS-CRP. Les patients répondaient aux critères de SA axiale selon l'ASAS. Les caractéristiques des patients étaient comparées selon le tabagisme et une analyse multivariée prenait en compte divers facteurs confondants (BASDAI à l'inclusion, prise d'anti TNF α , âge de début des symptômes, durée d'évolution, sexe, HLA B27 et indice de masse corporelle). 1129 patients ont été analysés. Cette population comptait 62 % de fumeurs (actuels ou anciens). Le tabagisme était associé à un BASDAI ou un ASDAS élevé, notamment chez les sujets B27. En revanche, l'évolution du BASDAI n'était pas différente chez les fumeurs et non fumeurs. **L'activité clinique des SA est donc influencée par le tabac, notamment chez les sujets B27.**

Relation progression radiologique et importance du tabagisme (Poddubnyy D, OP0097)

Cette étude a analysé la relation entre la progression des syndesmophytes et l'importance du tabagisme chez des patients présentant une forme axiale de SA (critères de New York ou forme pré-radiographique de SA). Les patients étaient issus de la cohorte GESPIC pour lesquels des radiographies à l'inclusion et à 2 ans étaient disponibles. Le tabagisme était quantifié selon : pas de tabac, 1 à 10, 10 à 20 ou plus de 20 cigarettes par jour. Les radiographies étaient évaluées selon le score mSASSS. Ce score progressait plus rapidement chez les tabagiques que chez les non tabagiques (proportion de progressseurs : 18,6% vs 10,1%). **Il existe donc un effet dose du tabac sur la progression des lésions rachidiennes et le seuil de « toxicité osseuse rachidienne » semble correspondre à plus de 10 cigarettes /j.**

Imagerie des spondylarthrites

Identification de marqueurs prédictifs de progression radiographique de la spondylarthrite (Poddubnyy D, OP091).

Certains facteurs de progression radiographique des lésions rachidiennes ont

été identifiés comme la présence de syndesmophytes à l'inclusion. Cette étude s'est intéressée aux marqueurs biologiques associés au développement de syndesmophytes dans la SA. Il s'agit de 64 patients de la cohorte GESPIC pour lesquels les radiographies étaient disponibles à l'inclusion et à 2 ans. Les patients étaient classés en progresser ou non progresser selon l'apparition de nouveaux syndesmophytes ou l'évolution de syndesmophytes préexistants. Une batterie de marqueurs biologiques pouvant influencer ces modifications rachidiennes ont été évalués : CRP, MMP3, sclérostine, DKK1, BMP2 et 7, ostéoprotégérine, VEGF, PINP et PIINP, CTX-II, phosphatase alcaline osseuse, RANK ligand, COMP. Il était retrouvé une différence significative entre les 2 groupes pour la CRP et la MMP3. Chez les patients avec CRP élevée et syndesmophytes à l'inclusion, il existait une association avec les marqueurs MMP3, BMP2, PIINP et VEGF. Inversement, un effet protecteur était observé pour la sclérostine, DKK1 et la périostine. Il reste cependant à intégrer ces résultats dans le schéma et les hypothèses physiopathologiques de la formation des ponts osseux rachidiens de la SA.

▶▶▶▶ Pas de progression radiologique de l'atteinte de la hanche sous infliximab (Konsta M, THU 0279)

Il est actuellement considéré que les lésions rachidiennes ne sont pas ralenties sous agent anti TNF α . Cette étude s'est intéressée à l'atteinte de la hanche et sa progression sous infliximab. Pour cela, les auteurs ont examiné l'effet de l'administration au long cours de l'infliximab sur le pincement de l'interligne de la hanche et son évolution. Il s'agit d'une analyse rétrospective de patients avec une atteinte documentée de la hanche avant l'initiation de l'anti TNF α . Les patients recevaient l'infliximab sur une durée moyenne de 5 ans. L'indice radiologique BASRI à la hanche était évalué ainsi que le pincement de l'in-

terligne articulaire avec une mesure à 3 niveaux par 2 lecteurs entraînés (Figure 1). Les mesures restaient stables sur les 5 ans de suivi. Malgré l'absence de groupe contrôle, ces données sont intéressantes et suggèrent un effet protecteur de l'infliximab sur la destruction cartilagineuse, à l'instar de ce qui est constaté dans la PR.

▶▶▶▶ Administration continue des AINS, inflammation et progression radiologique rachidienne (Kroon F THU0261).

Nous disposons de données indiquant que l'administration des AINS en continu a un effet de ralentissement de la progression des ossifications rachidiennes dans la SA. L'objet de cette étude est d'essayer d'identifier les patients qui seraient les plus susceptibles d'être « ralentis » sur le plan des lésions rachidiennes sous AINS donnés en continu. Les patients des essais cliniques randomisés ont été classés selon l'inflammation biologique (VS, CRP) ou le niveau d'activité de leur maladie (BASDAI, ASDAS). L'effet de ralentissement radiologique était surtout observé chez les patients avec VS, CRP ou ASDAS élevé. En revanche, le BASDAI n'influait pas la vitesse de progression. Ainsi, ce sont les patients avec inflammation biologique (VS, CRP) ou clinique (ASDAS) qui peuvent bénéficier de l'effet « ralentisseur » des AINS.



Figure 1 : Mesures du pincement de l'interligne articulaire dans l'atteinte de la hanche au cours de la spondylarthrite ankylosante. Absence de progression sous infliximab (d'après la communication de Konsta M, THU 0279).

Comorbidités

▶▶▶▶ Réduction des récurrences d'uvéite antérieure aiguë sous adalimumab (Van Denderen C, THU0264).

Les analyses *post hoc* des essais randomisés ont constaté que les anticorps monoclonaux anti-TNF α réduisaient la récurrence des uvéites antérieures aiguës (UAA), avec un effet plus marqué comparativement à l'étaanercept. L'analyse présentée ici est une étude prospective évaluant l'impact de l'adalimumab sur la fréquence des UAA. Le nombre d'UAA avant et après mise sous adalimumab a été évalué sur une série de 77 SA. Le suivi médian était de 1,74 an. 35% des patients présentait des UAA récurrentes dans les 2 ans précédant le traitement avec une fréquence médiane estimée à 2 attaques/an, alors qu'après mise sous adalimumab, 13% avait des accès d'UAA, avec une médiane de 0,56 accès/an, soit une réduction de 63% (Figure 2). A noter que les patients qui présentaient le plus fort taux d'UAA avant adalimumab bénéficiaient également d'une réduction de ces accès. L'adalimumab semble donc actif pour diminuer la récurrence et la fréquence des accès d'UAA.

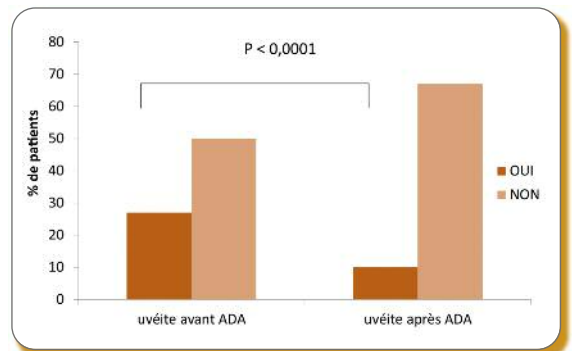


Figure 2 : Uvéites avant et après traitement par adalimumab chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (d'après la communication de Van Denderen C, THU0264).



Correction de la sarcopénie sous anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante (Barros MA, THU266).

Les patients avec une SA ont généralement peu de modifications de la composition corporelle, sans surcharge de masse adipeuse, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il n'y a pas de données sur l'existence d'une sarcopénie dans la SA. Les modifications de la masse maigre et de la composition corporelle ont été évaluées dans cette étude d'une durée de 2 ans. 30 SA ont été évaluées à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois après mise sous anti TNF α . Les paramètres suivants étaient évalués : poids, indice de masse corporelle (IMC), masse adipeuse, masse musculaire (maigre) totale et appendiculaire (membres) par technique DEXA. La sarcopénie était définie selon le rapport masse musculaire appendiculaire/ taille² (sarcopénie si rapport < 7,26 kg/m² pour les hommes et 5,45 kg/m² pour les femmes). Une sarcopénie était observée chez 16% des SA incluses. Celle-ci était totalement corrigée à 2 ans par l'administration d'anti TNF α . Parallèlement, le poids, l'IMC, la masse musculaire totale augmentaient, notamment les 12 premiers mois. Inversement, la masse grasse ne variait pas. L'activité clinique de la maladie était par ailleurs améliorée. **Cette étude montre un effet favorable des anti-TNF α sur la masse musculaire mais pas de modification de la masse grasse, alors que c'est l'inverse qui est constaté dans la PR.**



Prévalence de l'insuffisance rénale dans la spondylarthrite ankylosante (Levy AR, FRI0278).

L'atteinte rénale de la SA a rarement été évaluée. Ce travail canadien s'est intéressé aux comorbidités rénales (insuffisance rénale aiguë, chronique, amylose) chez les patients de la région de Québec diagnostiqués en tant que SA entre la période 1996 et 2006. Il

s'agit d'une analyse rétrospective à partir de données de l'assurance maladie. L'atteinte rénale était identifiée selon le code diagnostique utilisé dans cette base (ICD-9) : amylose, insuffisance rénale d'origine hypertensive, insuffisance rénale aiguë ou chronique. 8616 patients étaient diagnostiqués comme SA. Une atteinte rénale était enregistrée pour 3,4% des patients dont 2,1% d'hommes comparativement à 2,0% et 1,6% dans la population générale. La prévalence de l'atteinte rénale augmentait avec l'âge dans la SA et la population générale. Le risque de complications rénales était cependant plus important chez les patients SA les plus jeunes. Le rapport de prévalence standardisé était de 6,0 (2-18) pour l'amylose, 1,7 (1,4-2,0) pour une atteinte rénale chronique, 3,2 (0,8-12,4) pour une néphropathie hypertensive, 1,9 (1,5-2,3) pour une insuffisance rénale aiguë. Ces données permettent d'apprécier la fréquence de l'atteinte rénale au cours de la SA, ce qui doit renforcer la vigilance sur ce point dans cette catégorie de patients recevant des AINS.

Marqueurs biologiques et spondylarthrite ankylosante



Taux circulant de DKK1 et spondylarthrite ankylosante (Nocturne G, OP94) :

Dickkopf-1 ou DKK1 est un inhibiteur de la voie Wnt, voie de signalisation favorisant l'activation des ostéoblastes. Cette voie pourrait participer à la formation des ponts osseux dans la SA. Plusieurs travaux se sont intéressés aux taux circulants de DKK-1 dans la SA, donnant des résultats contradictoires. DKK-1 circulant a été mesuré chez les patients de la cohorte DESIR. 691 patients ont été évalués lors de leur visite d'inclusion et comparés à 71 témoins. Les taux circulants de DKK-1

étaient plus élevés comparativement aux témoins. DKK-1 corrélait avec la vitesse de sédimentation, la CRP, l'ASDAS-VS et l'ASDAS-CRP. DKK-1 était plus élevé chez les patients ayant des syndesmophytes et ceux avec atteinte radiologique des sacroiliaques. L'analyse multivariée retrouvait l'association entre DKK-1 et syndesmophytes. Ces résultats sont surprenants, car on s'attendait à l'inverse. Les auteurs avancent l'hypothèse d'un dysfonctionnement du récepteur LRP5/6. **La voie DKK-1/Wnt n'a donc pas encore livré tous ses secrets dans la SA !**



Sclérostine et spondylarthrite ankylosante (Baraliakos X, THU0262).

La sclérostine est un inhibiteur de Wnt, donc de la formation osseuse. Les taux de sclérostine ainsi que le développement de syndesmophytes ont été analysés chez les patients de la cohorte EASIC recevant des anti TNF α . Des radiographies et sérum étaient disponibles à l'inclusion puis à 2 et 5 ans de traitement. Les patients étaient classés selon la vitesse de progression (soit selon le nombre de nouveaux syndesmophytes à 2 ans). Les taux de sclérostine à l'inclusion étaient plus bas chez les patients avec syndesmophytes. En revanche, la sclérostine ne différait pas selon la vitesse de progression des syndesmophytes. Si la sclérostine est logiquement corrélée à la présence de syndesmophytes à un moment donné (inclusion), en revanche elle n'a pas de valeur prédictive pour la formation de nouveaux syndesmophytes.



Traitements

Deux études négatives ont été présentées. Il s'agit des essais randomisés et contrôlés évaluant l'efficacité des anti-IL-6 (tocilizumab et sarilumab) dans la SA. Nous savions déjà que ces trai-

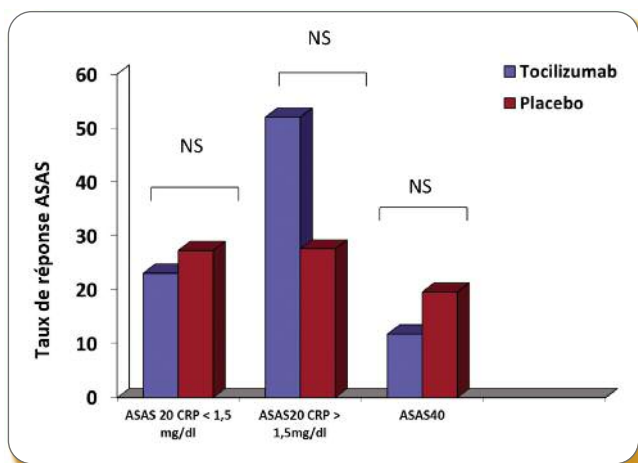


Figure 3 : Essai randomisé contrôlé versus placebo évaluant le tocilizumab 8 mg/kg dans la spondylarthrite ankylosante : taux de réponse ASAS 20 (selon la CRP ultra sensible) et ASAS40 (d'après la communication de Sieper J, OP166).

tements n'étaient pas efficaces dans cette indication du fait de l'arrêt de ces études après une analyse intermédiaire. Les résultats complets sont présentés :

▶▶▶▶ Essai de phase II du tocilizumab dans la spondylarthrite ankylosante (Sieper J, OP0166).

Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle contrôlé versus placebo d'une durée de 12 semaines. Les patients répondaient aux critères de New York de SA, avaient une maladie active (BASDAI > 4) insuffisamment contrôlée par les AINS. Aucun patient n'avait reçu d'anti-TNF α . Les patients étaient randomisés pour recevoir le tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg IV / 4 sem ou le placebo (PBO). Le critère principal de jugement était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12. 102 patients ont été inclus, 99 ont terminé l'essai. Il n'y avait pas de différence dans le taux de réponders ASAS20 entre les groupes TCZ et PBO : 37% versus 28%, $p = 0,28$. De même, la réponse évaluée selon le BASDAI ne différait pas entre les 2 groupes (Figure 3 et Tableau 1). A noter tout de même une meilleure réponse ASAS20 dans le groupe avec une CRP

élevée. Comme attendu, la CRP baissait sous TCZ et donc dans le score ASDAS-CRP, mais pas avec le placebo. Le taux d'effets secondaires était équivalent entre les 2 groupes, mais les effets secondaires sérieux étaient plus fréquents sous TCZ.

▶▶▶▶ Essai de phase II du sarilumab dans la spondylarthrite ankylosante (Sieper OP171).

Il s'agit de l'essai ALIGN, étude randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle avec 6 bras (placebo, sarilumab 100 mg/sem, 150 mg/sem, 100 mg x 2 /sem, 150 mg x 2 / sem et 200 mg x 2 /sem). Le sarilumab (SAR) est un anticorps humain dirigé contre la sous unité alpha du récepteur de l'IL-6. Les patients inclus étaient des SA résistantes ou intolérantes aux AINS.

	TCZ 8 mg/kg (N=51)	PBO (N=51)
BASDAI à l'inclusion, moyenne (étendue)	6.62 (2.9-9.5)	6.77 (4.2-9.7)
ASAS20	19 (37.3)	14 (27.5)
ASAS20 (CRP initiale <3 valeur limite normale)	6 (23.1)	6 (27.3)
ASAS20 (CRP initiale ≥ 3 valeur limite normale)	13 (52.0)	(27.6)
ASAS40	6 (11.8)	10 (19.6)
BASDAI (<4)	1 (2.0)	0 (0.0)
BASDAI50	3 (5.9)	5 (9.8)
ASDAS-CRP (variation moyenne)	-1.40	-0.44

Tableau 1 : Taux de réponse ASAS20, ASAS40, BASDAI50 et variation de l'ASDAS-CRP sous placebo et tocilizumab dans la spondylarthrite ankylosante.

ASAS20 at Week 12 n (%)						
CRP ≤ 1.5 mg/dL						
	Placebo	100mg q2w	150mg q2w	100mg qw	200mg q2w	150mg qw
Responders n/N	8/28 (28.6%)	7/32 (21.9%)	10/34 (29.4%)	8/32 (25.0%)	10/35 (28.6%)	11/33 (33.3%)
		P=0.649	P=0.703	P=0.706	P=0.832	P=0.714
CRP >1.5 mg/dL						
Responders n/N	4/22 (18.2%)	5/17 (29.4%)	5/16 (31.3%)	2/20 (10.0%)	5/15 (33.3%)	8/16 (50.0%)
		P=0.495	P=0.799	P=0.195	P=0.564	P=0.055

Tableau 2 : Résultats de l'étude ALIGN. Taux de réponse ASAS20 sous sarilumab (100 mg/sem, 150 mg/sem, 100 mg x 2 /sem, 150 mg x 2 / sem, 200 mg x 2 /sem) et placebo avec stratification selon la valeur de la CRP ultra sensible.

Une stratification selon la valeur de la CRP ultra sensible (cut-off : 1,5 mg/dl) a été réalisée. La réponse était évaluée selon le taux ASAS20 à la semaine 12. 301 patients ont participé à cet essai. Comme pour le TCZ, le taux de réponse ASAS20 ne différait pas entre les groupes SAR et placebo (Tableau 2). Il en était de même pour les autres critères de jugement (ASAS40, réponse ASAS partielle et modification IRM). En tenant compte de la CRP (CRP $_{us}$ > 1,5 mg/dl), la réponse ASAS20 était meilleure sous SAR 150 mg/sem que placebo : 50% vs 18%, à la limite de la significativité $p = 0,055$. Le traitement était bien toléré. Ces 2 essais négatifs illustrent bien le fait que le rationnel de l'utilisation d'un agent biologique n'est pas toujours évident et qu'il ne faut pas uniquement se baser sur l'élévation d'un paramètre biologique (l'IL-6 circulante est en effet

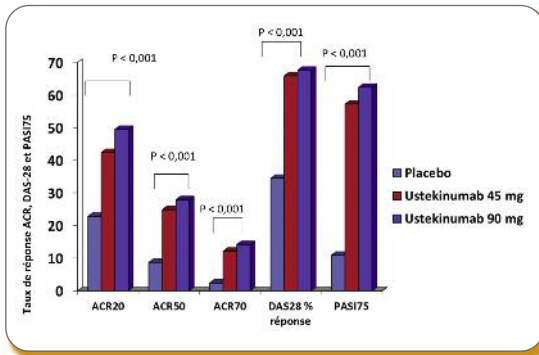


Figure 4 : Essai randomisé contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité de l'ustekinumab 45 et 90 mg dans le rhumatisme psoriasique (d'après la communication de Mc Innes I, OP158).

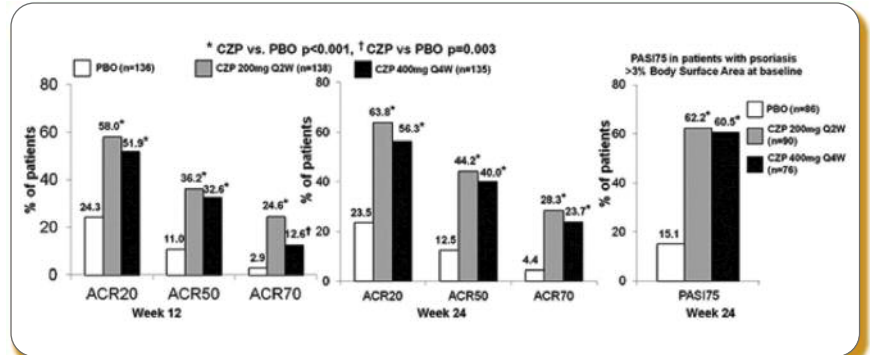


Figure 5 : Essai randomisé contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité du certolizumab pegol 200 mg et 400 mg /2 semaines dans le rhumatisme psoriasique (d'après la communication de Mease P, LB0001).

élevée dans la SA et corrèle avec l'activité de la maladie). Toutefois, ces essais suggèrent que les patients avec des paramètres inflammatoires élevés pourraient peut être répondre aux anti-IL-6.

Rhumatisme psoriasique

Deux essais ont été présentés, l'un avec l'ustekinumab, actuellement utilisé dans le psoriasis et l'autre avec le certolizumab pégol.

Ustekinumab et rhumatisme psoriasique : étude PSUMMIT I (McInnes I, OP158).

Des données sont déjà disponibles pour l'ustekinumab (UST) dans le rhumatisme psoriasique (RPso) (Gottlieb A, Lancet, 2009). L'étude présentée ici est un essai contrôlé versus placebo, multicentrique de phase III. 615 RPso actifs malgré un traitement de type DMARD non biologique ou des AINS ont été

randomisés pour recevoir UST 45 mg, 90 mg ou le PBO aux semaines 0, 4 et 12. Une procédure de *rescue* était possible en cas de réponse insuffisante à la semaine 16 (passage PBO → UST 45 mg ou UST 45 mg → 90 mg). Le critère de jugement était le taux de réponse ACR20 à la semaine 24.

Les taux de réponse ACR20 (mais aussi ACR50/70) étaient plus importants sous UST comparativement au PBO (**Figure 4**). Les autres critères de jugement étaient également améliorés de façon significative sous UST (variation DAS-28, HAQ, enthésite, dactylite, taux de PASI75).

Les effets secondaires étaient numériquement équivalents entre les groupes traitements et PBO. Après 3 injections, l'UST est efficace sur les différents domaines d'expression de la maladie : arthrite, enthésite, dactylite, fonction physique, atteinte cutanée, avec un bon profil de tolérance.

Certolizumab et rhumatisme psoriasique : essai de phase III randomisé contrôlé versus placebo sur 24 semaines (Mease P, LB0001).

Il s'agit du premier essai évaluant cet anti TNFα dans la RPso. Les patients inclus ne répondent pas à un DMARD ou à 1 agent anti TNFα ont été randomisés dans les groupes PBO ou certolizumab (CZP) 200 mg ou 400mg toutes les 2 semaines après la dose de charge. Le critère de jugement était le taux de réponse ACR20 à la semaine 12. 409 patients ont participé à cet essai dont 20% de non répondeurs à un premier anti TNFα. Le pourcentage de répondeurs ACR20 (et ACR50/70, PASI75) était plus important dans les groupes CZP que PBO (**Figure 5**). La réponse clinique était rapide dès la première semaine d'administration. Les effets secondaires étaient constatés dans 68 % et 62% des cas et les taux d'effets secondaires sérieux dans 4% et 7% dans les groupes PBO et CZP, respectivement. Le CZP est donc un traitement actif dans le RPso, comme les autres agents anti TNFα avec un bon profil de tolérance. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Diagnostic, prise en charge et traitement des spondylarthrites axiales *

Éric Toussiot

Centre Investigation Clinique Biothérapie CBT-506 & service de Rhumatologie, CHU de Besançon

Département Universitaire de Thérapeutique & Équipe d'Accueil 4266

Agents Pathogènes et Inflammation, IFR133, Université de Franche-Comté, Besançon.

Ce symposium a couvert les différentes avancées dans les domaines cliniques, radiologiques et thérapeutiques des spondylarthrites (SA) et notamment des SA axiales débutantes.

F. Van den Bosch a rappelé la prévalence des SA qui est variable selon les pays, de l'ordre de 0,1 à 1,5% en Europe et aux Etats Unis. Les patients atteints d'une forme axiale non radiographique sont des sujets jeunes, en pleine activité, soulignant la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée. Le retard dans le diagnostic est bien connu et est de l'ordre de 9 ans. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme prédictifs de l'évolution d'une forme pré-radiographique vers une spondylarthrite ankylosante : atteinte radiographique de bas grade, inflammation des sacroiliaques visible en IRM, élévation de la CRP, atteinte clinique des sacroiliaques, positivité du B27 et sexe masculin. Un objectif à atteindre est donc de dépister précocement ces patients avec des formes débutantes qui sont susceptibles d'évoluer vers une forme avec modifications radiographiques, dans le but d'une prise en charge précoce.

* Symposium ABBOTT - EULAR Berlin juin 2012

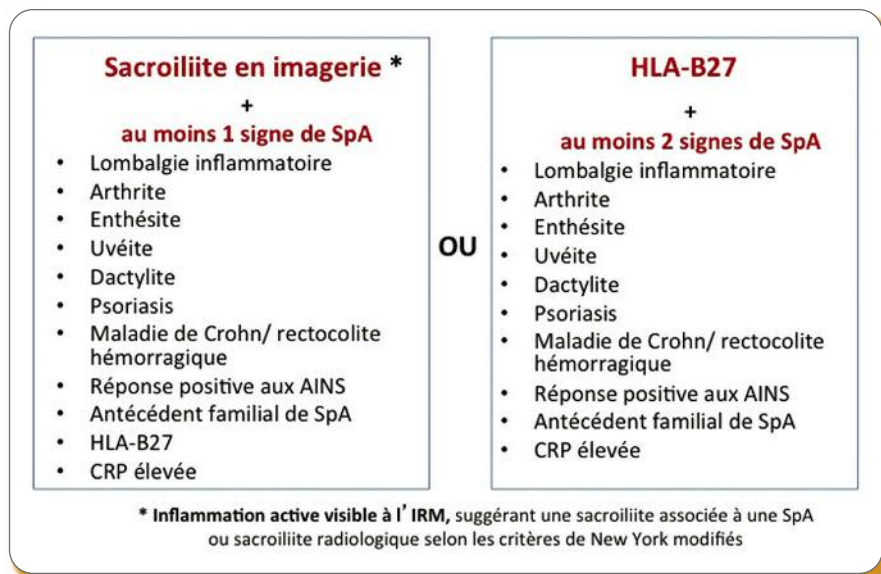


Figure 1 : Critères ASAS de spondylarthrite axiale.

Pour cela, l'ASAS a défini et validé de nouveaux critères pour les SA axiales afin de faciliter le diagnostic face à un patient avec des lombalgies inflammatoires (depuis plus de 3 mois et avec un âge au début < 45 ans) mais sans modifications radiographiques. **D. Van der Heijde** a rappelé ces nouveaux critères de classification de SA axiale. L'élément important est qu'il n'est pas nécessaire de visualiser une atteinte radiographique (à l'inverse des critères de New York de spondylarthrite ankylosante) et qu'une atteinte inflammatoire visible en IRM est incorporée dans ce système de critères. Mais un patient peut égale-

Critères	Sensibilité	Spécificité
ASAS axial	83%	84%
Amor	69,3%	77,9%
ESSG	72,4%	66,3%

Tableau 1 : Sensibilité et spécificité des critères de classification de spondylarthrite axiale selon l'ASAS et de spondylarthropathie selon les critères d'Amor et de l'ESSG.

ment être classé SA axiale sans aucune atteinte en imagerie en cumulant un certain nombre de critères purement cliniques et biologiques. Ces nouveaux critères de SA axiale sont désormais utilisés en pratique courante et faci-

Rhumatisme psoriasique : nouveaux concepts dans le diagnostic, le traitement et l'atteinte cardiovasculaire *

Éric Toussirot

Centre Investigation Clinique Biothérapie CBT-506 & service de Rhumatologie, CHU de Besançon
Département Universitaire de Thérapeutique & Équipe d'Accueil 4266
Agents Pathogènes et Inflammation, IFR133, Université de Franche-Comté, Besançon.

Ce symposium abordait les aspects nouveaux dans le diagnostic, le traitement ainsi que l'atteinte cardiovasculaire du psoriasis (PSO) et rhumatisme psoriasique (RPso).

C. Ritchlin a discuté les différents marqueurs cliniques et biologiques et les facteurs de risque du RPso chez les sujets psoriasiques, en considérant le *continuum* qui pouvait exister entre l'atteinte cutanée et articulaire. Le risque de développer un RPso augmente en effet avec la sévérité de la dermatose. Certains facteurs génétiques (> 20 gènes) et environnementaux (étendue du psoriasis, vaccination, traumatisme, indice de masse corporelle) sont ainsi à prendre en compte. L'imagerie « moderne » (IRM, échographie avec Doppler puissance) est très utile pour dépister des atteintes articulaires débutantes ou des enthésopathies. Certains biomarqueurs ont été identifiés récemment comme prédictors de l'évolution vers un RPso : marqueurs de dégradation de la matrice osseuse ou cartilagineuse (CTX-I et CTX-II, MMP3), marqueurs cellulaires (DC-STAMP comme marqueur ostéoclastique) et des marqueurs cutanés (RANKL au niveau

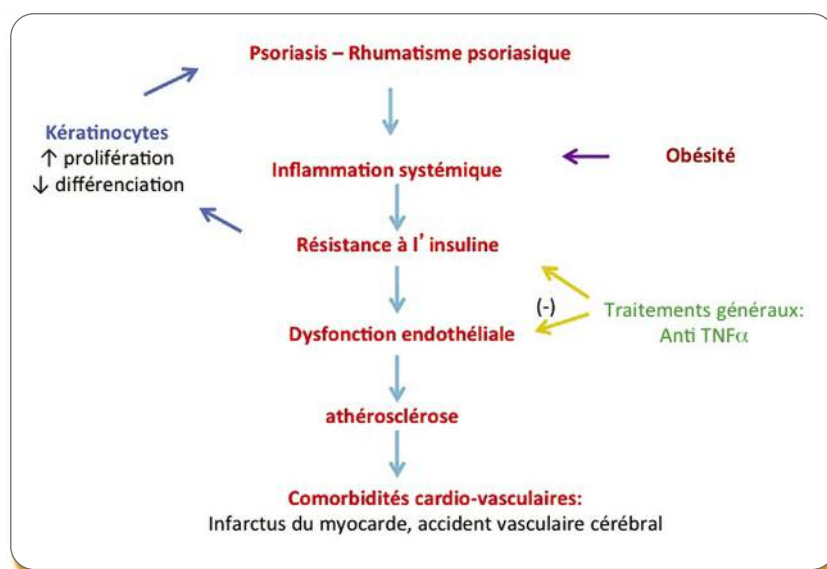


Figure 1 : Relations entre psoriasis, rhumatisme psoriasique et comorbidités cardiovasculaires (d'après la communication de Boehncke WB, symposium UCB rhumatisme psoriasique : nouveaux concepts dans le diagnostic, le traitement et l'atteinte cardiovasculaire).

des cellules dendritiques). La prise en compte de ces différents facteurs pourraient permettre de prédire la survenue d'un RPso. La question de l'effet des traitements donnés pour la dermatose sur le développement de l'atteinte articulaire reste soulevée.

Les traitements du RPso ont été passés en revue par P.Mease. Il faut considérer les différents domaines d'expression de la maladie pour guider l'approche

thérapeutique. Le groupe GRAPPA a proposé des recommandations basées sur l'expression clinique et la sévérité de l'atteinte du RPso. Des indices composites évaluant les différentes atteintes ont été développés et pourront être utilisés en pratique (DAPSA, PSAJAI, CPDAI, PASDAI, AMDF). Parmi les traitements traditionnels, la place du méthotrexate dans le RPso est remise en cause avec la publication récente d'un essai contrôlé ne démontrant

* Symposium UCB - EULAR Berlin juin 2012

pas son efficacité (*Kingsley GM, Rheumatology 2012*).

Les anti TNF α ont en revanche fait la preuve de leur efficacité sur les différents aspects de la maladie y compris sur l'atteinte cutanée, avec des taux de répondeurs PASI75 de l'ordre de 60%. Le certolizumab est en cours de développement dans le RPso et une communication lors de ce congrès a rapporté des résultats favorables dans cette indication. Les autres traitements en développement sont les agents bloquant l'IL12/23 (ustekinumab), les inhibiteurs de l'IL-6 et de l'IL-17, les inhibiteurs des kinases (JAK kinases) ou de la phosphodiesterase-4 (PDE-4). L'abatacept a démontré son intérêt dans

un essai clinique randomisé alors que le rituximab ne semble pas actif dans le RPso.

Le psoriasis est un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. Cette atteinte cardiovasculaire du Pso et du RPso a été passée en revue par **WH Boehncke**. L'espérance de vie des sujets psoriasiques est réduite et les malades avec un Pso ou un RPso ont une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Cette comorbidité cardiovasculaire est en relation avec le syndrome métabolique qui correspond à une accumulation de facteurs de risque vasculaire. Cette association comorbi-

dité cardiovasculaire et pathologie inflammatoire comme le Pso et le RPso est en relation avec le processus inflammatoire qui entraîne une résistance à l'insuline (**Figure 1**). L'inflammation est d'autre part associée à une dysfonction endothéliale qui peut être restaurée par les agents anti TNF α . L'évaluation du sujet psoriasique ou avec RPso doit ainsi tenir compte de cette atteinte cardiovasculaire qui doit donc être dépistée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Ostéoporose

Pierre Khalifa - ACCA Paris

■ Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique par le dénosumab : résultats de l'étude d'extension de FREEDOM

R. Chapurlat et al ont rapporté les résultats à 3 ans de l'étude d'extension, en ouvert, de l'étude FREEDOM. Sur les 5928 patientes de l'étude, 4577 (77%) ont été incluses dont 2207 traitées depuis 3 ans, étaient préalablement sous placebo (groupe « cross-over ») et 2343 traitées depuis 6 ans, puisque préalablement sous DMab (groupe « long-terme »).

Le gain de DMO dans le groupe « cross-over » était comparable à celui observé dans l'étude pivotale (+ 9.4% au rachis et + 4.8% à la hanche). Dans le groupe « long terme », les gains de DMO étaient de 15.2% au rachis et de 7.5% à la hanche. La baisse des marqueurs osseux était également comparable dans les deux groupes après la première dose (groupe « cross-over ») ou la septième dose (groupe « long-terme »). Dans le groupe « cross-over », l'incidence annuelle des fractures non vertébrales, vertébrales, cliniques et morphologiques, était réduite sous DMab, au niveau observé dans le groupe placebo de l'étude FREEDOM. L'incidence des fractures dans le groupe « long terme » est restée basse et au même niveau.

L'incidence des effets secondaires et des effets secondaires sérieux n'a pas augmenté au cours du temps sous DMab. Une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez 2 patients dans chaque

groupe : les 2 cas du groupe « cross-over » ont guéri, dont un a poursuivi le DMab, sans aucune complication. Un des 2 cas du groupe « long-terme » a cicatrisé ; l'autre est encore sous surveillance. Aucune fracture fémorale atypique n'a été observée. [SAT0342. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):588].

■ Pas d'augmentation de l'incidence des fractures à l'arrêt du dénosumab

O. Törring et al ont rapporté l'incidence des fractures chez les patients de l'étude FREEDOM ayant reçu 2 à 5 doses de dénosumab (DMab) ou de placebo, à l'arrêt du DMab. La période d'observation a commencé 7 mois après la dernière dose et a duré 6 à 24 mois (selon qu'ils aient reçu 2 à 5 doses). L'âge, le nombre de fractures et les T-scores lombaire et fémoral à l'inclusion étaient comparables dans les groupes placebo (N = 470) et DMab (N = 327).

Pendant la période de traitement, davantage de patients sous placebo que sous DMab ont eu une fracture (19% vs 11%) et une baisse significative de la DMO (17% vs 1%). Un traitement alternatif a été entrepris après la dernière dose chez 42% des patientes préalablement traitées par placebo versus 28% des patientes préalablement sous DMab. Il n'a pas été observé d'excès de fracture à l'arrêt du traitement par DMab par rapport au placebo, au moins avant 24 mois : 9% des patientes sous placebo versus 7% des patientes sous DMab se

sont fracturées (taux de fracture respectif de 13.5 et 9.7 pour 100 années-patients ; HR = 0.82; IC95% = 0.49 - 1.38). [OP0037. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):65]

■ Traitement de l'ostéoporose par l'acide zolédronique : une efficacité à 5 ans dans la « vraie » vie comparable à celle des études randomisées

E. Valls Pascual et al ont décrit les résultats observés après 5 ans d'utilisation de l'acide zolédronique dans les conditions de la « vraie » vie, chez 212 patients dont 175 (82.50%) avaient une ostéoporose (80% de femmes ; âge moyen = 68 ans) ; 39% des patients n'ont reçu qu'une dose, 36%, deux doses, 18.87%, trois doses, et 6.13%, quatre. Le traitement a été arrêté chez 4 patients (1.88%) du fait d'effets secondaires et 43 effets secondaires ont été rapportés, essentiellement un syndrome grippal (63%) et des arthralgies (21%) et 1 cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Aucun cas de fibrillation auriculaire ou de fracture atypique n'a été observé. Le taux moyen de nouvelles fractures observé chez les patients ayant reçu au moins une dose a été de 5.18% versus 8.4% dans l'étude HORIZON [AB1016 - *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):696].

■ Efficacité, tolérance et observance comparées de l'acide zolédronique et de l'alendronate

Nous manquons d'études « head to head » comparant les traitements anti-ostéoporotiques. **L.P. Robles-Carranza et al** ont comparé l'efficacité, la tolérance et l'observance de l'acide zolédronique (AZ) en une perfusion annuelle de 5 mg et de l'alendronate (AL 70mg) en une prise orale hebdomadaire, associés à la prise quotidienne de 1200 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D, chez 118 femmes ménopausées à DMO basse.

Le T-score est passé de -0.8 ± 1.2 à -0.9 ± 1.1 DS à la hanche ($p = \text{NS}$), de -1.8 ± 1.0 à -1.9 ± 1.1 DS au rachis lombaire ($p=0.01$) dans le groupe AL et de -1.2 ± 1.3 DS à -1.1 ± 1.1 DS ($p=0.02$) à la hanche, de -2.35 ± 1.3 DS à -2.2 ± 1.2 DS ($p = 0.001$) au col fémoral sous AZ. Une fracture du col fémoral a été rapportée dans le groupe AL versus deux fractures non fémorales dans le groupe AZ.

Un syndrome grippal a été observé après la première perfusion d'AZ chez 20% des patients (avec une fréquence moindre lors des perfusions successives) alors que 25% des patients sous AL se plaignaient de troubles digestifs. Des 59 patients inclus dans chaque groupe, 43 (72%) étaient encore sous AL et 58 sous AZ, la troisième année.

Dans cette étude, l'acide zolédronique semble plus efficace et mieux observé que l'alendronate. [**AB1016-Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):594**].

■ Traitement anti-ostéoporotique : un hic pour les génériques (sic !)

M. Bouts et al ont montré dans une étude (portant cependant sur un nombre réduit de patients : 37 femmes ménopausées ostéoporotiques) que le générique de l'alendronate (GAln) semble tout à la fois plus mal toléré et moins efficace que l'alendronate « branded »

de marque (BAIn). Le GSRS (« Gastro-Intestinal Symptom Rating Scale ») était plus élevé sous GAln que sous BAIn aux semaines 4 et 16 et les effets secondaires digestifs dont la dyspepsie plus souvent rapportés à la semaine 4 sous GAln. Dans le même temps, le taux de CTX était significativement plus bas sous BAIn que sous GAln à la semaine 4 (mais non à la semaine 12). Ces résultats devraient faire réfléchir les autorités de santé [**SAT0372. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):598**].

■ L'éducation thérapeutique dans l'ostéoporose

R.-L. Dreiser et M. Guillaume ont rapporté les résultats de l'étude ETOP portant sur l'intérêt de l'éducation thérapeutique dans l'ostéoporose, à partir d'un questionnaire adressé à 99 rhumatologues de pratique principalement hospitalière (60%).

Seuls 17% des rhumatologues indiquaient avoir bénéficié d'une formation à l'éducation thérapeutique. Pour eux, l'éducation thérapeutique concerne aussi bien les patients (90%) que leur entourage proche (68%). Elle devrait faire partie intégrante de leur consultation (85%), sans nécessiter pour autant un cadre spécifique (61%).

Trois quart des rhumatologues disent pratiquer l'éducation thérapeutique, en informant oralement leurs patients (99%) ou en leur fournissant des supports papiers (69%). Parmi les limites de l'éducation thérapeutique, les médecins pointent le manque de temps à consacrer à leurs patients (56%) et le manque de confiance des patients en leur traitement (53%). Ils considèrent que les bénéfices les plus importants à attendre sont l'amélioration de l'observance, l'amélioration de la relation médecin - malade ou la prévention des chutes. [**AB1039. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):697**]

■ Un intérêt pour les traitements anti-ostéoporotiques dans l'arthrose ?

BL Langdahl a fait le point sur les études portant sur l'effet anti-arthrosique des traitements de l'ostéoporose.

Les bisphosphonates ont fait l'objet de deux études prospectives à long terme. L'étude BRISK, portant sur 284 femmes ayant une gonarthrose modérée à sévère, traitées par risédronate (RIS) à la dose de 15 mg par jour pendant 12 mois, a montré une amélioration de l'index WOMAC score « fonction » et de l'évaluation globale par le patient sous RIS. L'étude KOSTAR, randomisée contre placebo, portant sur 2483 patientes ayant une gonarthrose légère à modérée, n'a montré aucune amélioration clinique ni radiologique sur la progression de l'arthrose sous RIS. Les analyses post-hoc ont montré qu'une progression moindre de l'arthrose était corrélée à une baisse plus importante des CTX-II, marqueur de la dégradation du cartilage. RIS préserverait la structure de l'os sous-chondral dans un sous groupe ayant une progression rapide de l'arthrose [**SP0173. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):42**].

Le ranélate de strontium (SR) réduit de 15-20% les taux sériques de CTX-II SR, de 42% l'aggravation de l'arthrose rachidienne et les douleurs rachidiennes dans l'étude TROPOS. Les résultats d'une large étude multicentrique, randomisée contre placebo, portant sur 1683 gonarthroses grade 2 ou 3 de Kellgren et Lawrence, avec le pincement articulaire comme critère principal d'évaluation, sont attendus avec impatience [**C. Cooper, et al. AB0962. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):693**].

■ Un risque accru d'ostéoporose dans la sclérodémie

Deux études publiées dans ce congrès montrent une fréquence accrue de l'ostéoporose chez des patients affectés de sclérodémie (SSc). **J. Avouac et al** ont comparé 71 patients affectés de SD et 139 patients affectés de PR à 227 sujets sains et montré que le risque d'ostéoporose densitométrique (30% et 32% respectivement vs 11%) et de fractures (35% et 33% vs 10%) étaient comparables chez les patients affectés de SSc et PR et supérieurs au risque observé chez les sujets sains ($p < 0.001$). Les seuls facteurs de risque indépendants dans la SSc étaient l'âge et la carence en vitamine D [*Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):401].

Des résultats comparables ont été observés par **Mok CC et al** dans une population chinoise chez 77 patients affectés de SSc comparés à 77 contrôles sains. Le risque d'ostéoporose est corrélé à l'âge, à l'extension cutanée de la SSc évaluée par le score de Rodnan, mais non à l'atteinte systémique [*THU0242. Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):237].

■ La vitamine D, encore et toujours: un taux sérique bas dans l'ensemble de l'Europe

O. Bruyère et al ont évalué les apports calciques et le taux sérique de 25(OH)D chez 8532 patients osteoporotiques provenant de divers pays européens (Belgique, Danemark, France, Allemagne,

Hongrie, Italie, Pologne, Espagne, Royaume Uni). Le taux moyen de 25(OH)D était de 61.0 nmol/L et les apports calciques moyens de 930.7 mg/jour ; 108 des 8532 patients (soit 1.18%) avaient des apports calciques moyens supérieurs à 1300 mg et un taux de 25(OH)D supérieur à 80 nmol/L, 27.1% des apports calciques moyens supérieurs à 800 mg et un taux de 25(OH)D supérieur à 50 nmol/L [*AB1373. Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):716]. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RENCONTRES...

Actualités IXPRIM



« L'accord de partenariat pour les spécialités IXPRIM comprimés pelliculés (Tramadol 37,5mg/ Paracétamol 325mg) et IXPRIM comprimés effervescent (Tramadol 37,5mg/Paracétamol 325mg) entre les Laboratoires Sanofi-Aventis France et les Laboratoires Grünenthal prenant fin le 03 septembre 2012, nous souhaitons vous informer de la reprise de la commercialisation de ces 2 spécialités par les Laboratoires Grünenthal à compter du 04 septembre 2012. »

D'après un communiqué de presse de Grünenthal

Arthrose et arthropathies métaboliques

Christophe Thépot - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes

L'EULAR 2012 a vu les « recettes » des rhumatismes inflammatoires appliquées avec un certain succès à la pathologie arthrosique. Quant à la goutte, rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, l'étude CACTUS française a été à l'honneur de ce RDV germanique.

Arthrose : un rhumatisme inflammatoire comme un autre ?

En 2011, nous avons rapporté les essais de l'acide zolédronique, de la duloxétine, de la doxycycline mais aussi du méthotrexate dans le traitement de la gonarthrose, avec dans le dernier cas une étude ouverte peu convaincante sur 30 malades avec 4 sorties d'étude pour effets secondaires. Cette année, une étude randomisée portant cette fois sur 88 patients semble plus prometteuse : 44 sous méthotrexate versus 44 sous placebo, avec une dose de méthotrexate de 25 mg hebdomadaire pendant 16 semaines. On constate dans le groupe méthotrexate une diminution significative de la douleur, de la prise d'AINS mais aussi une amélioration des signes échographiques de synovite alors que la fonction s'améliorait au Womac. Et tout cela sans effet indésirable grave !⁽¹⁾

Autre parallélisme avec les rhumatismes inflammatoires cette fois par la même équipe avec un essai portant sur l'uti-

lisation de faibles doses de prednisolone au long cours dans la gonarthrose primitive après 65 ans. Cette étude a évalué dans un essai randomisé contre placebo 63 patients sous 7,5 mg de prednisolone par jour versus 62 patients sous placebo pendant 12 semaines. Les patients du groupe prednisolone avaient une diminution significative de la douleur ainsi qu'une amélioration du WOMAC et du test de marche de 6 minutes à 6 semaines qui persistaient à 12 semaines par rapport au placebo. Par ailleurs, on retrouvait une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF) ainsi qu'une baisse de la CRP ultrasensible. L'utilisation d'AINS était significativement diminuée dans le groupe prednisolone. Si aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, on aurait aimé un troisième bras avec... une simple injection intra-articulaire de corticoïde !⁽²⁾.

Enfin, toujours dans l'idée de traiter l'arthrose en s'aidant des thérapeutiques de rhumatisme inflammatoire, une étude randomisée a comparé l'effet d'une injection intra-articulaire de 100 mg d'infliximab chez 8 patients contre 80 mg de méthylprednisolone chez 4 autres dans la gonarthrose débutante. Seul le groupe traité par anti-TNF avait une diminution significative du WOMAC à 56 jours, en sachant que parmi ces patients les plus améliorés, 4 avaient un nombre d'éléments intra-articulaire le plus élevé à l'inclusion (sans que l'auteur malheureusement ne précise réellement la cellularité). (FRI0304).

La goutte française à l'honneur

Pas de révolution dans la goutte, hormis bien sur l'intérêt croissant des traitements hypo-uricémiants que nous avons déjà rapporté lors de l'Eular 2011 (rilonacept, lesinurad, BCX4208...) ou la confirmation de l'efficacité du canakinumab. Cette année, c'est la photographie de la goutte en France qui a été rapportée avec l'étude CACTUS. Il s'agit d'une étude multicentrique (949 praticiens dont 10% de rhumatologues), descriptive, portant sur la prise en charge de patients gouteux vus de novembre 2010 à mai 2011 et dont les caractéristiques sont rapportées dans le tableau suivant :

Age	64 ± 12
Sexe (masculin)	2033 (83 %)
BMI (kg/m ²)	29.2 ± 5
Antécédent familial de goutte	568 (23%)
Durée d'évolution (ans)	3.5 (0.1-50.00)
Nombre de poussées dans l'année	2 ± 2
Uricémie médiane au diagnostic	85 mg/l

Tableau 1 : Etude CACTUS

Les facteurs de risque et de co-morbidités étaient entre autres : un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme pour

83 %, un syndrome métabolique dans 71 %, une HTA dans 66 %, une dyslipidémie dans 59 %, une consommation d'alcool supérieure à 2 verres par jour dans 47 % et d'un verre de bière dans 27 % des cas.

Parmi les facteurs associés à une uricémie supérieure à 60 mg/l, outre le tour de taille et le syndrome métabo-

lique, on retrouvait la consommation d'alcool mais aussi de sodas sucés ainsi que des antécédents d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale. Enfin, sur 1689 patients recevant un traitement hypo-uricémiant pour une goutte chronique, seulement 24 % atteignaient la cible recommandée d'une uricémie inférieure à 60mg/l.

En dehors de la prise en charge médicamenteuse, il semble bien qu'il faille dans la prévention de la goutte en France continuer à prôner la tempérance mais sans pour autant remplacer l'alcool par des sodas ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. [FRI0299] METHOTREXATE: A THERAPEUTIC OPTION IN SYMPTOMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS: RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL S. Abou-Raya1, A. Abou-Raya1, N. Sallam2 1Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Alexandria & Alexandria Centre for Women's Health, Alexandria, Egypt
2. [OP0129] EFFECT OF LOW DOSE ORAL PREDNISOLONE ON SYMPTOMS AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN OLDER ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE KNEE OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL A. Abou-Raya1, S. Abou-Raya1, M. Helmi2, T. Khadrawi3 1Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Alexandria & Alexandria Centre for Women's Health; 2Biochemistry, Medical Research Institute; 3Orthopaedics, Faculty of Medicine, University of Alexandria, Alexandria, Egypt
3. [FRI0304] TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS WITH INTRA-ARTICULAR INFLIXIMAB IMPROVES TOTAL WOMAC SCORE. HIGH BASELINE LEVELS OF SYNOVIAL CELLULARITY PREDICT IMPROVEMENT. H.B. Lindsley1, J. Schue1, O. Tawfik2, R. Bolce3, D.D. Smith1, G. Hinson4, J.A. Wick5 1Internal Medicine; 2Pathology, University of Kansas Medical Center, Kansas City; 3Janssen Services, Horsham; 4Radiology; 5Biostatistics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, United States
4. [FRI0371] CHARACTERISTICS OF GOUT PATIENTS IN FRANCE: THE "CACTUS" STUDY R.-M. Flipo1, G. Errieu2, L. Perrissin3, P. Richette4 1Rheumatology - Hospital R. Salengro, University of Lille 2, Lille; 2General Practitioner, Paris; 3Laboratory Menarini, Rungis; 4Rheumatology, Hospital Lariboisière, Paris, France

A G E N D A

30^{ème} Journée de Traumatologie du Sport de la Pitié-Salpêtrière

« 30 ans de LCA : de la rupture de l'arthrose »

Organisée par J. Rodineau et S. Besch

Samedi 10 Novembre 2012
de 8h30 à 18h

Maison de la Chimie - 28 Rue Saint-Dominique – 75008 Paris

Renseignement et inscription :

B. Darmon – Service de Médecine Physique et réadaptation
Hôpital de la Salpêtrière – 47 Bld de l'Hôpital – 75013 Paris
Fax : 01 42 16 11 12 – e.mail : Brigitte.darmon@psl.aphp.fr

La Goutte : la maladie articulaire la plus curable est la plus mal traitée ! *

Christophe Thépot - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes



C'est par ce titre provocateur mais pourtant bien adapté que le laboratoire Menarini a intéressé les participants de l'Eular2012 à la maladie goutteuse sous la modération du Pr Thomas Bardin. L'exposé du Pr Nuki sur la goutte dans l'histoire et dans l'art nous rappelle que des papyrus de 2640 avant J-C décrivait déjà cette entité et que des artistes célèbres comme Michel-Ange ou Corot en souffraient. Longtemps appelée la maladie des rois, car se manifestant préférentiellement chez des personnes à l'alimentation riche, on apprend qu'elle a touché ainsi Alexandre Le Grand, Charlemagne ou le fameux « Barbe-bleue » : Henry VIII.

Le Pr So Alexander rappela ensuite le rôle primordial de l'inflammasome dans le mécanisme de l'inflammation goutteuse : les micro-cristaux activent ce

complexe protéinique qui entraîne alors l'activation de la caspase-1. Cet enzyme est à son tour responsable du clivage de procytokines IL-1, IL-18 et les transforme dans des formes actives qui sont sécrétées par les cellules, expliquant la surproduction de l'interleukine 1, molécule pro-inflammatoire. On comprend dès lors les effets potentiels de l'anakinra, du riloncept ou du canakinumab.

Si la goutte a longtemps été considérée comme bénigne, les atteintes destructrices articulaires mais aussi les atteintes rénales (lithiase urique, néphropathie) et son rôle délétère de plus en plus probable sur le système cardiovasculaire en font une maladie aux conséquences non négligeables.

Par ailleurs, la fréquence de la goutte s'accroît dans le monde en raison des modifications alimentaires mais aussi de l'augmentation de l'espérance de vie et on s'accorde désormais qu'il faut réduire l'uricémie à 60 mg/l, en dessous du point de saturation au delà duquel les cristaux précipitent.

L'allopurinol était auparavant le seul inhibiteur de synthèse de l'acide urique efficace avec des doses quotidiennes de 100 à 300 mg, dose maximale, et dont l'utilisation chez l'insuffisant rénal est problématique.

Le Febuxostat, inhibiteur de la xanthine-oxydase non purinique, a été approuvé en Europe avec notamment une étude montrant qu'il est plus efficace à main-



tenir l'uricémie inférieure à 60 mg/l par rapport à l'Allopurinol, même si l'uricémie était supérieure à 100 mg/l. Par ailleurs, on rappelle que le rein est une des clés de la prise en charge de la goutte : une insuffisance rénale augmente l'uricémie mais la goutte et l'hyperuricémie elle-même peuvent augmenter l'insuffisance rénale. Le Febuxostat possède un métabolisme hépatique et prend tout son intérêt chez les insuffisants rénaux pour lesquels l'Allopurinol est contre-indiqué. Là aussi, une étude portant sur le sujet âgé avec insuffisance rénale modérée a permis de montrer qu'il permettait d'obtenir une uricémie inférieure à 60 mg/l par rapport à l'Allopurinol et cela sans ajustement de dose. Enfin, la tolérance du traitement apparaît bonne dans toutes les études présentées. ■

* Symposium Menarini - EULAR Berlin juin 2012

Conflits d'intérêts : aucun

Prévention et prise en charge de l'arthrose *

Christophe Thépot - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes

Le symposium organisé par IBSA-Genévrier s'est attaché à explorer les causes et les mécanismes de la douleur dans l'arthrose, ainsi que les modalités de son traitement.

En premier lieu, différents éléments articulaires peuvent être lésés lors du processus arthrosique: capsule, ligaments, périoste et os sous-chondral, membrane synoviale mais aussi tissus mous peri-articulaires. L'atteinte de ces structures, excepté le cartilage lui-même, crée une sensibilisation périphérique qui va provoquer une atteinte centrale. Ainsi, Descartes avait raison et « *la douleur est dans la tête* » comme le montre son dessin avec la sensation de chaleur arrivant jusqu'au cerveau via le nerf tiré d'un côté par la flamme qui, de ce fait, ouvre une porte au niveau du cerveau « *ainsi que tirant l'un des bouts d'une corde, on fait sonner en même temps la cloche qui pend à l'autre bout* »

René Descartes

Cette douleur « centrale » est remarquable car son intensité n'est pas corrélée forcément aux dégâts structuraux.

Ainsi, l'arthrose ne doit plus être considérée que comme une simple maladie dégénérative du cartilage mais aussi comme une maladie chronique évoluant par poussée et dont la douleur s'explique par la sensibilisation périphérique avec réaction inflammatoire locale entraînant une atteinte centrale.

La chondroïtine sulfate, comme l'a montré le Pr Chevalier, joue un rôle majeur sur le chondrocyte, la membrane synoviale et l'os sous-chondral par un effet anti-inflammatoire et par la stimulation de la production de prostaglandine. Ces caractéristiques se retrouvent dans différentes études cliniques à notre disposition avec notamment un effet chondro-protecteur sur des études de 3 à 6 mois minimum portant sur une amélioration de la fonction dans l'arthrose digitale (étude FACTS) et une



réduction de la douleur au genou (étude STOPP). Par ailleurs, l'étude GAIT d'une durée de 24 mois contre placebo dans la gonarthrose met en évidence un effet structural par un ralentissement significatif du pincement articulaire. La chondroïtine sulfate est un traitement efficace et bien toléré : il fait partie des recommandations de l'Eular et de l'OARSI dans la prise en charge de l'arthrose de hanche et de genou. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Infections

Edouard Pertuiset - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

A ce congrès de l'EULAR, le thème des infections a été encore largement dominé par les questions relatives à la survenue des infections sous traitements biologiques. Cette préoccupation est largement motivée car si les données régulièrement présentées se veulent souvent rassurantes, la sentence « pas de nouveau signal » constituant un *leitmotiv* adoucissant, les infections chez les patients traités par les différents traitements biologiques et les traitements associés (traitement de fond classique et corticothérapie) constituent une réelle préoccupation quotidienne, tout particulièrement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

Les arthrites septiques aux Etats-Unis : évolution dans le temps

L'incidence des arthrites septiques (AS) se situe entre 2 et 6 pour 100.000 et la question de l'évolution des caractéristiques des AS dans le temps est

régulièrement posée. En France, ceci avait été analysé par l'équipe de Clermont-Ferrand en étudiant 2 périodes : 1979-1988 et 1989-1998^[1].

Les données concernant 601 cas d'AS observées dans deux hôpitaux régionaux des Etats-Unis ont été présentées, données couvrant une période de 22 ans (1988-2000) qui a été séparée en 3 périodes de 7 ou 8 ans chacune : 1988-1995 (n = 100), 1996-2002 (n = 271), 2003-2010 (n = 230)^[2]. Si ces données présentées en poster sont pour partie incomplètes, elles sont intéressantes notamment par le nombre important des cas inclus. Malgré le titre, les auteurs n'ont pas présentés de donnée épidémiologique permettant d'apprécier réellement une évolution dans l'incidence. De plus ont été mélangées les AS sur articulations saines, sur articulations arthrosiques et sur prothèse ; si la fréquence des AS sur prothèse augmente significativement avec le temps, elle ne dépasse pas 20% au cours de la 3^{ème} période.

Le sex ratio reste stable (H/F = 55/45), mais l'âge moyen augmente significativement, le changement se faisant essentiellement entre la 1^{ère} période (âge moyen 49 ans) et les deux autres périodes (âges moyens 57 et 59 ans). A période égale, cet âge moyen est largement plus bas que celui rapporté dans l'expérience française^[1]. Il existe une augmentation significative de la fréquence du diabète au cours de la 3^{ème} période (36%) par rapport aux autres (18 et 21%), mais la réelle relation avec l'AS reste putative. Il n'existe pas d'évo-

lution significative dans le temps de la fréquence des cancers et des traitements immunosuppresseurs/corticoïdes associés. En revanche, la fréquence des articulations arthrosiques est significativement augmentée au cours de la 3^{ème} période (35%). Les localisations articulaires restent identiques dans le temps. Il semble y avoir peu d'évolution dans la fréquence des bactéries responsables, à l'exception très notable de la baisse radicale de fréquence des arthrites gonococciques entre la période 1988-1995 (17%) et les 2 autres périodes (1% et 0,4%). Ceci était déjà connu et est en relation avec les modifications des habitudes sexuelles chez les sujets les plus jeunes.

La durée moyenne du séjour hospitalier a diminué de 12 jours ½ au cours de la première période à 10 jours ½ au cours des autres périodes, mais le pourcentage de patients nécessitant un séjour en soins de suite et réadaptation a augmenté avec le temps.

On observe une évolution étonnante de la méthode de drainage puisque la fréquence du drainage médical percutané diminue à partir de 1996, que celle du drainage chirurgical à ciel ouvert augmente à partir de cette date (effectué dans plus de la moitié des cas), mais que celle du drainage par arthroscopie n'augmente pas. Il est difficile de comprendre cette évolution en dehors d'un effet centre.

Le taux de mortalité reste parfaitement stable dans le temps, entre 7 et 8%, un chiffre qui reste élevé et rappelle la gravité des AS.

mots-clés

infection
Biothérapie
Anti-TNF
Rituximab
Arthrite septique
Tuberculose

Méta-analyse du risque d'infection à virus du groupe herpes sous anti-TNF

Les auteurs Montpelliérains ont effectué une méta-analyse du risque d'infection à virus du groupe herpes (herpes virus simplex ou HSV et herpes virus varicelle-zona ou VZV) chez les patients traités par anti-TNF en utilisant les études où la prévalence de ces infections a été comparée entre une population traitée par anti-TNF et une population traitée par traitement de fond conventionnel [3]. Cette méta-analyse utilisant la méthode de Mantel-Haenszel a été faite sur 3 études publiées et 2 études rapportées en congrès, dont les données et la méta-analyse sont présentées au **tableau 1**. Ces données proviennent de quatre registres nationaux : BIOBADASER pour l'Espagne, BSRBR pour la Grande-Bretagne, RABBIT pour l'Allemagne et deux bases de données nord-américaines dont le registre CORRONA et une base de données de vétérans américains appelée McDonald. Le suivi total de l'ensemble des patients inclus dans la méta-analyse est de 124.966 patients-années. La méta-analyse montre que le risque relatif des infections à herpes virus est de 1,75 [IC95% : 1,50-2,04] sous anti-TNF par rapport à un traitement de fond conventionnel, sans hétérogénéité significative ($I^2 = 52\%$; $p = 0,08$).

Parmi les infections rapportées dans le registre BSRBR, la proportion d'infections (HSV ou VZV) considérées comme sévères (extension à plusieurs dermatomes, hospitalisation ou traitement intraveineux) a été de 6% sous anti-TNF et de 0,02% sous traitement de fond conventionnel. L'existence d'une différence de risque entre les 3 anti-TNF analysés (étanercept, infliximab et adalimumab) n'est pas claire (elle a été analysée dans 3 registres).

D'après les données de la base McDonald, l'infliximab pourrait être plus à risque

	Anti-TNF		Traitement de fond conventionnel		Poids	Odd Ratio [IC 95%]
	Evènements	Total patients	Evènements	Total patients		
BIOBADASER	75	11636	6	2270	4%	2,45 [1,66-5,63]
BSRBR	322	41235	46	11417	28,3%	1,95 [1,43-2,65]
CORRONA	82	6161	39	6804	14,5%	2,34 [1,60-3,43]
McDonald	96	9054	208	25986	42,2%	1,33 [1,04-1,69]
RABBIT	62	6112	24	4291	11,1%	1,82 [1,14-2,92]
	637	74198	323	50768	100,00%	1,75 [1,50-2,04]

Tableau 1 : Méta-analyse du risque d'infection à virus du groupe herpes (HSV, VZV) au cours d'un traitement anti-TNF par rapport à un traitement de fond conventionnel [3].

et d'après celles du registre RABBIT les anticorps monoclonaux pourraient être plus à risque.

Validation prospective du score de risque RABBIT d'infections sévères

Dans les différents registres de PR traitées par anti-TNF, le risque de survenue d'une infection sévère diminue avec le temps, et il semble qu'il devienne iden-

tique à celui des PR traitées par traitement de fond conventionnel au bout de 2 ans.

Dans le registre allemand RABBIT, les facteurs de risque de survenue d'une infection sévère ont été identifiés, à partir des patients inclus dans le registre de mai 2001 à décembre 2006, en tenant compte de cette évolution dans le temps et des caractéristiques cliniques. Un score de risque a été créé d'après ces données et publié en 2011 [4]. Il permet une stratification du risque en fonction (**figure 1**) :

- du traitement : anti-TNF ou traitement de fond conventionnel

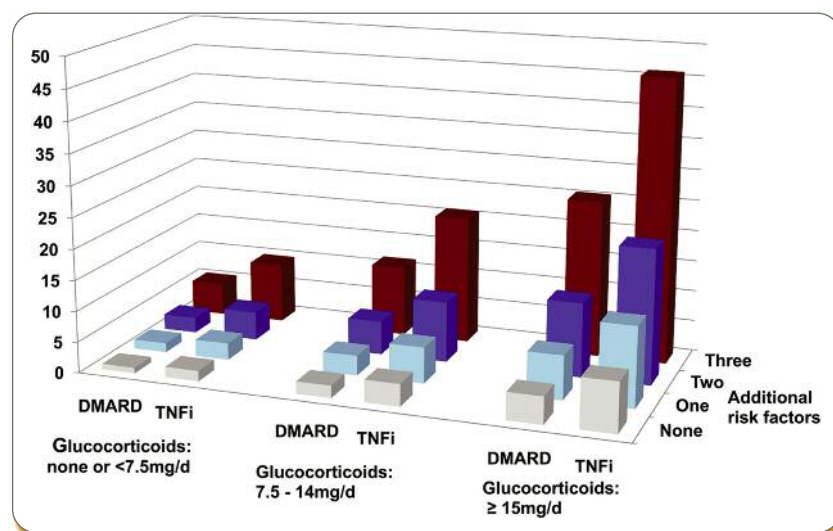


Figure 1 : Estimation de l'incidence d'infection sévère (pour 100 patients-années) évaluée d'après le traitement et la présence de facteurs de risque (aucun, un, deux ou trois) [4].

- de la corticothérapie (aucune ou inférieure à 7,5 mg/j ; 7,5 à 14 mg/j ; ≥ 15 mg/j)
- de la présence des facteurs de risque suivants (aucun, un, deux ou trois) : âge > 60 ans, maladie chronique pulmonaire ou rénale, plus de 5 échecs de traitements antérieurs, antécédent d'infection sévère.

Le but du travail présenté à l'EULAR par les mêmes auteurs a été de valider leur score de manière prospective sur une nouvelle population qui était composée des patients inclus dans le registre RABBIT à compter du 1^{er} janvier 2009 (1327 PR traitées par anti-TNF et 1276 PR traités par traitement de fond conventionnel)^[5]. Il a été trouvé une très bonne concordance entre le nombre de cas ou les taux d'infections sévères attendus par le calcul du score de risque RABBIT (d'après le profil des patients inclus) et ceux observés réellement dans le suivi de la cohorte. Cette validation autorise pour l'avenir le calcul du risque d'infection sévère pour un patient en particulier en fonction de ses caractéristiques et de son traitement. Pour l'instant, le calcul de ce score est accessible sur internet mais ... uniquement pour les membres participants au registre RABBIT.

Existe-t-il une différence de risque infectieux entre un nouvel anti-TNF et un autre traitement biologique (abatacept, rituximab) après arrêt d'un anti-TNF ? : l'expérience des vétérans américains

Les auteurs ont étudié le taux d'hospitalisation pour une infection bactérienne chez des patients sous un nouveau traitement biologique prescrit après arrêt d'un anti-TNF (sans que la raison de cet arrêt ne soit connue)^[6]. Il s'agit d'une population particulière puisque cons-

tituée de vétérans (anciens combattants) américains atteints de PR. L'analyse porte sur la période 2002-2010 (cohorte de 38.453 patients). Le critère d'inclusion était le début d'un traitement, soit par anti-TNF (switch d'anti-TNF), soit par rituximab (RTX), soit par abatacept (ABT) après avoir utilisé un premier (voire un second) anti-TNF. Pour minimiser l'influence des pathologies cancéreuses sur le critère étudié, il a été créé deux cohortes de switchers, l'une excluant tout antécédent de cancer, l'autre excluant un antécédent d'hémopathie maligne au cours des 12 derniers mois. Les résultats n'apparaissent pas différents selon la cohorte choisie.

Nous présentons ici les données de la cohorte sans antécédent de cancer hématologique.

La population était la suivante : 3.727 patients pour 4.927 séquences thérapeutiques, âge moyen 61 ans, 87% d'hommes, 544 traitements par ABT, 752 traitements par RTX, 3.631 traitements par anti-TNF (adalimumab dans 2/3 des cas), comorbidités fréquentes (diabète 25%, maladie bronchopulmonaire chronique 14,5% des cas), corticothérapie per os associée dans 2/3 des cas. Les résultats sont présentés au **tableau 2**. Les infections les plus fréquentes ont été les infections pulmonaires (39%) et les infections des parties molles (20%).

En analyse multivariée, les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection

bactérienne étaient : âge supérieur ou égal à 80 ans (RR = 3,66 ; IC95% = 1,75-7,65), pathologie bronchopulmonaire chronique (RR = 1,79 ; 1,31-2,45), corticothérapie supérieure à 10 mg/j (RR = 1,53 ; IC95 = 1,06-2,20). Concernant le traitement biologique, en prenant pour référence le groupe des anti-TNF, le RR de l'ABT était de 0,86 (IC95 : 0,55-1,35), et le RR du RTX était de 1,31 (IC95 : 0,89-1,94).

En conclusion, le risque d'infection sévère bactérienne (évalué par les hospitalisations) chez les patients en situation de switch après un anti-TNF n'est pas apparu significativement différent dans cette population entre un 2^{ème} (ou un 3^{ème}) anti-TNF, et un traitement par ABT ou RTX. Le RR apparaît plus important pour le RTX, mais l'intervalle de confiance est trop large pour atteindre une signification statistique. Le terrain (âge, pathologie pulmonaire) et la corticothérapie associée (> 10 mg/j) sont des facteurs favorisants démontrés. Il aurait été intéressant de pouvoir étudier ici le rôle éventuel d'une diminution des IgG entre les 3 types de traitement biologique. D'après cette étude, la tolérance en termes de risque infectieux ne constituerait pas un critère pour le choix la molécule (autre anti-TNF, ABT ou RTX) après arrêt d'un premier ou d'un second anti-TNF. L'absence de différence de risque entre ABT et RTX mériterait d'être analysée sur une autre cohorte.

Traitement biologique	Nombre d'événements	Suivi en patients-années	Taux d'événements pour 100 patients-années [IC95%]
Ensemble des anti-TNF	160	4817	3,3 [2,8-3,9]
Abatacept	22	597	3,7 [2,4 - 5,6]
Rituximab	48	790	6,1 [4,6-8,1]

Tableau 2 : Taux d'hospitalisation pour infection bactérienne dans une cohorte de vétérans américains traités par une biothérapie en switch après un anti-TNF (cohorte excluant les patients avec un antécédent récent d'hémopathie maligne)^[6]

Données complémentaires sur le risque infectieux sous rituximab

La question des risques infectieux lors des traitements entraînant une déplétion profonde en lymphocytes B continue d'être surveillée avec attention. En effet, le développement de l'ocrelizumab (anticorps anti-CD20 humanisé) a été arrêté dans la PR et le lupus érythémateux disséminé pour un taux trop élevé d'infection sévère observé dans les essais thérapeutiques, notamment dans certaines régions du globe. De plus, selon la récente mise au point disponible online^[7], parmi les 34 cas confirmés de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste au virus JC, rapportés chez des patients atteints de pathologies rhumatologiques inflammatoires, 14 étaient traités par RTX, dont six cas dans la PR. Ceci en fait un événement très rare mais dont la fréquence semble significativement augmentée.

La présentation de l'évolution du taux d'infection sévère avec le temps chez les patients atteints de PR et inclus dans le programme de recherche clinique du RTX est devenue un « événement » récurrent lors des congrès. Les données à 10 ans ont été rapportées par van Vollenhoven et al.^[8]. A la date de septembre 2011, 3.595 patients traités par RTX (jusqu'à 19 cures) étaient évaluable sur une période de 10 ans ce qui représente 14.008 patients-années. Les patients ayant été traités plus de 5 ans (7.716 patients-années) ont un taux d'infection sévère (2,76 pour 100 patients-années; IC95 : 2,41-3,16) non significativement différent de l'ensemble de la cohorte (3,8 pour 100 patient-années; IC95 : 3,50-4,14). **Ces données confirment que le risque d'infection sévère reste stable dans le temps chez les patients traités de manière régulière par RTX.**

Dans le registre français AIR-PR, une diminution des IgG avant et pendant traitement par RTX a été identifiée comme un facteur de risque d'infection sévère. Le rôle d'une diminution des IgM et des IgG dans la survenue d'une infection sévère a été analysé dans les essais cliniques du développement du RTX^[9]. Seules ont été prises en compte des diminutions constatées à 2 visites consécutives et pendant une durée d'au moins 4 mois, ceci après au moins un cycle de RTX. Il est notable que l'existence d'une diminution des IgG au-dessous de 5,65 g/l et/ou des IgM au-dessous de 0,55 g/l ait constitué un critère de non inclusion dans les essais thérapeutiques.

L'analyse a été réalisée chez 3.194 patients ayant reçu entre 1 et 17 cycles de RTX sur une période de 9 ans ½. Le pourcentage de patients ayant développé (selon les critères précités) une diminution des IgM et des IgG sous traitement par RTX a été de 22,4% et 3,5% respectivement. La baisse des IgM n'était pas associée à un risque plus élevé d'infection sévère. En revanche, les patients ayant développé une diminution des IgG sous RTX ont eu un taux d'infection sévère significativement plus élevé que ceux n'ayant pas développé d'hypo-IgG : 9,13 [6,30-13,22] vs 3,73 [3,38-4,09] pour 100 patients-années. Les deux résultats importants de cette étude sont les suivants :

- le petit sous-groupe (n = 112) de patients ayant développé une hypo-IgG sous RTX avaient des caractéristiques particulières à l'inclusion : âge plus avancé, PR plus ancienne, taux de lymphocytes CD19 plus bas, taux d'IgG plus faible (8,14 g/l vs 13,2 g/l), nombre de traitements de fond antérieur plus élevé.
- la taux d'infection sévère dans ce sous-groupe, avant le début du traitement par RTX était déjà élevé et était le même que celui observé sous RTX : 8,06 [IC95 : 5,08-12,80] pour 100 patients-années.

Ces données semblent donc en faveur du rôle favorisant du terrain dans la

survenue d'une infection sévère, plus que celui d'une hypo-IgG induite. Néanmoins, ces données ne traduisent pas celles de la vie réelle car les patients ayant une hypo-IgG préalable ont été exclus des études. Il est assez logique, sinon rassurant, de constater que plus le taux d'IgG de base est faible, plus il risque de diminuer sous RTX.

Risque de tuberculose au cours d'un traitement anti-TNF chez les patients à risque : monter la garde !

Le problème du risque de tuberculose sous anti-TNF ne peut pas être envisagé de manière identique dans les zones à faible prévalence de tuberculose et dans les zones d'endémie tuberculeuse. En effet, dans ces dernières, le risque d'infection *de novo* par la BK est important. En France, ceci est particulièrement vrai chez les populations d'immigrants qui peuvent être en contact avec des sujets bacillifères, que ce soit en France ou lors de séjours dans leur pays d'origine. Pour 2006, l'incidence de la tuberculose chez les étrangers vivants à Paris ou dans certains départements d'Ile-de-France est 15 à 20 fois supérieure à celle des français vivant en France métropolitaine [source : InVS 2008, Insee].

A l'EULAR, des auteurs coréens ont rapporté leur expérience couvrant la période 2003-2010 chez 548 patients traités par anti-TNF pour une pathologie rhumatologique^[10]. Parmi ceux-ci, 508 avaient eu une recherche de tuberculose latente (TBL) et 266 avaient reçu une antibioprophylaxie antituberculeuse. Malgré ceci, il a été observé 11 cas de tuberculose (2%) et l'incidence de la tuberculose maladie a été de 969 cas pour 100.000. Parmi les 11 patients ayant développé une tuberculose maladie : 1 n'avait pas été dépisté, 4

avaient une TBL et avait reçu une prophylaxie et 6 n'avaient pas de TBL lors du dépistage. La durée moyenne entre le début de l'anti-TNF et la survenue de la tuberculose était de $20,7 \pm 18,6$ mois. Une tuberculose extra-pulmonaire était présente dans 82% des cas. La tuberculose s'est développée après plus d'une année de traitement anti-TNF dans 45% des cas. De plus, 3 patients chez lesquels le dépistage initial était négatif ont développé une tuberculose dans les 12 premiers mois de traitement anti-TNF, traduisant soit une infection de novo,

soit une réactivation d'un TBL avec des tests de dépistage faussement négatifs.

Ces résultats montrent les difficultés actuelles liées à l'utilisation des anti-TNF dans les zones d'endémie ou de forte prévalence de tuberculose. Outre le risque de dépistage faussement négatif d'une TBL, existe le risque d'une contamination par le BK en cours de traitement par anti-TNF, que le patient ait reçu ou non une prophylaxie antituberculeuse. Les recommandations 2012 de l'ACR^[11] insistent beaucoup sur le risque de conta-

mination par la BK en cours de traitement par anti-TNF chez les patients exposés au risque, et préconisent un « dépistage » annuel de la tuberculose chez ces patients. Chez les patients ayant un test de dépistage initial positif (IGRA ou IDR) et traités par antibio-prophylaxie antituberculeuse, les tests (IGRA ou IDR) resteront positifs et ne seront plus une aide au dépistage d'une nouvelle tuberculose. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C et al. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 267-9.
2. Kalagate R, Rivera A, Pritchard CH, Brent LH. Septic arthritis: changing trends in epidemiology over two decades. THU0369.
3. Che H, Morel J, Combe B, Lukas C. Risk of herpes virus infections (HSV, VZV) during anti-TNF therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases. Systematic review and meta-analysis. THU0368
4. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1914-20.
5. Strangfeld A, Manger B, Eisterhues C et al. Validation of the RABBIT risk score for serious infections. OP0144.
6. Curtis JR, Yang S, Patkar N et al. Infections among US veterans with rheumatoid arthritis switching from anti-TNF therapy. FRI0149.
7. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012 Mars 15 [Epub ahead of print].
8. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO et al. Long-term safety of rituximab: 10-year follow-up in the rheumatoid arthritis global clinical trial program. THU0120.
9. Van Vollenhoven RF, Silverman GJ, Bingham CO et al. Infection risk in patients with low immunoglobulins following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. FRI0203.
10. Koo BS, So MW, Seo WJ et al. Reactivation of latent tuberculosis infection and new infection of tuberculosis in patient with anti-tumor necrosis factor for tuberculosis-endemic area. SAT0123.
11. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 625-39.

Fibromyalgie

Pierre Khalifa - ACCA Paris

Effets de la météo sur les symptômes des fibromyalgiques ?

Les patients fibromyalgiques rapportent souvent que la météo influence leurs symptômes. Une telle relation n'a cependant jamais été formellement démontrée. E. Bossema et al ont analysé les corrélations entre la douleur et la fatigue notées pendant 28 jours consécutifs et les bulletins météorologiques fournis par le *Royal Netherlands Meteorological Institute*, chez 333 femmes, de 47 ans d'âge moyen, souffrant de fibromyalgie depuis 3,5 ans en moyenne.

La douleur est associée à une augmentation de l'humidité relative les jours précédents ($p = 0,004$) et à la survenue d'une pluie, le jour même ($p = 0,003$) et la fatigue à une température plus élevée les jours précédents ($p = 0,001$).

La durée d'ensoleillement, la pression atmosphérique et la vitesse du vent ne semblent pas influencer les symptômes. Aucun caractère individuel, démographique ou psychologique, en particulier une humeur dépressive, n'explique les différences dans l'influence des facteurs climatiques [OP0069-HPR. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):273].

... Quel effet du froid ? (ou du moins de la cryothérapie corporelle totale !)

L. Bettoni et al ont évalué l'efficacité de la cryothérapie corporelle totale chez 49 patients fibromyalgiques, dont 43 femmes, traités par un cycle de 15 sessions (5 jours consécutifs pendant 3 semaines) dans une chambre de cryothérapie (1 minute à -60°C puis 2

minutes à -140°C) couverts d'un vêtement de plongée, d'un masque de gants et de chaussettes et de vêtements en laine. A la fin de la session, les patients restaient sous surveillance, à température normale, pendant 30 minutes. Ces patients ont été comparés à un second groupe de 49 patients, dont 45 femmes, traité par antioxydants et antalgiques.

La cryothérapie corporelle totale s'est montrée significativement supérieure au seul traitement anti-oxydant et antalgique sur le critère principal, l'EVA douleur ($P < 0.05$) et sur le Questionnaire Fatigue FSS ($P < 0.05$) évalués à la semaine 4. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté sous cryothérapie. [THU0347, *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):272]. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Changer la prise en charge du lupus systémique*

Véra Lemaire - Rhumatologue, Hôpital St Antoine, Paris

Le pronostic du lupus systémique s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies grâce au diagnostic précoce aidé par la recherche d'anticorps spécifiques, ce qui a conduit à l'élaboration de critères diagnostiques de l'ACR. Le SMR est passé de 14 à 4. L'activité de la maladie est maintenant mesurée à l'aide de critères SLEDAI et des marqueurs biologiques que sont les anticorps anti-ADN, la mesure de C3 et de la signature interféron. On a insisté aussi sur l'importance de la mesure de la qualité de vie.

Dans les années 2000 la survie atteint 90%. Les causes de la mort sont principalement les infections et les maladies cardio-vasculaires, ces dernières favorisées par la corticothérapie. Mais après 10 ans d'évolution la maladie est encore souvent à un stade actif, chronique. Le but du traitement, à l'instar de la PR, doit être la rémission comme en témoignerait le score SLEDAI égal à 0 et la rémission sérologique. Enfin la fatigue

est très fréquente rapportée par 90% des patients, fréquence qui explique la discordance de jugement entre le médecin satisfait et le malade qui l'est moins.

Le belimumab (Benlystat) est un anticorps monoclonal IgG1 lambda qui inhibe BLYS. L'expérience repose sur 1684 patients traités qui avaient une maladie lupique active avec un SLEDAI supérieur à 6, un traitement stable et en excluant ceux qui avaient une atteinte rénale ou neurologique centrale. Les doses utilisées étaient de 1mg/kg ou 10mg/kg. Il s'agissait de 95% de femmes, âgées de 35 à 40 ans. L'évaluation de la réponse s'est fondée sur un index incluant une amélioration du SLEDAI de plus de 4, sans aggravation (viscérale) du BILAG et incluant aussi l'appréciation du médecin.

Après 52 semaines de traitement, il y a eu 38,8% d'efficacité avec le placebo et 50,6% avec le médicament actif. Les effets secondaires ont été comparables. Le risque de réactions d'hypersensibi-

lité surtout au cours des 2 premières perfusions amène à conseiller une surveillance de la perfusion.

Lorsque les patients avaient une activité élevée de la maladie, la différence était plus importante : 51% d'efficacité avec le belimumab 10mg/kg et 31,7% avec le placebo. Le risque de poussée a été diminué de 10%, la corticothérapie a pu être diminuée dans 17,9% des cas versus 12,3%. Une amélioration précoce de la fatigue a été rapportée.

Ainsi l'indication du belimumab dans le traitement de la maladie lupique dans le but de compléter la rémission, de diminuer la corticothérapie source de nombreuses complications et d'améliorer la fatigue est de l'ajouter à la thérapeutique standard lorsque la maladie reste active. ■

Conflits d'intérêts : aucun

* Symposium GSK - EULAR Berlin juin 2012

Maladies systémiques

Véra Lemaire - Rhumatologue, Hôpital St Antoine, Paris

Syndrome de Sjögren

Le rituximab est-il efficace ?

Non dans l'étude TEARS
(V. Devauchelle-Pensec - OP0065)

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de l'efficacité du rituximab dans le traitement du syndrome de Sjögren après 24 semaines à la dose de 1g 2 fois à 15j d'intervalle.

Les 122 patients inclus avaient un syndrome de Sjögren primaire évoluant depuis moins de 10 ans, actif sur le plan biologique (présence d'anti-SSA, de facteurs rhumatoïdes, d'une cryoglobuline, d'une hypogammaglobulinémie...) avec au moins une atteinte clinique extra-glandulaire. Ils devaient sur l'EVA avoir au moins 50mm dans 2 domaines : douleur, fatigue, sécheresse et activité de la maladie.

L'objectif principal était un gain d'au moins 30mm sur l'EVA.

Il n'a pas été atteint puisque c'était le cas dans 21,7% des cas traités par le rituximab et dans 20,7% traités par le placebo.

Il y a eu une amélioration non significative de la sécheresse : 25% versus 11%, de la fatigue sur l'EVA : 18% versus 9%, une augmentation du débit salivaire : 0,23 versus 0,1.

Où dans le registre AIR
(G. Cinqueto - OP0066)

Dans le registre AIR, 85/2262 patients traités par le rituximab avaient un syndrome de Sjögren primaire (indication hors AMM). Leur maladie était active comme en témoignait l'indice ESSDAI à 11. Chez 74/78 patients ayant eu une visite de suivi, l'indication était une manifestation systémique extra-glandulaire, principalement articulaire (27), et neurologique périphérique (12) ou centrale (6). 67 patients ont eu 2 injections de 1g à 15 jours d'intervalle, 11 une/semaine de 375mg/m² pendant 4 semaines. Ils étaient aussi traités par les corticoïdes à la dose moyenne de 18mg/j de prednisone. Après 35 mois le rituximab était jugé efficace par 60% des cliniciens. L'indice ESSDAI a diminué de 11 à 7,5. L'atteinte articulaire était améliorée dans 63% des cas, l'atteinte neurologique périphérique dans 50%. La corticothérapie a été diminuée à 11 mg/j. 41 patients ont eu un 2^{ème} traitement en moyenne après 11 mois. Il y a eu 8 répondeurs au long cours sans retraitement avec une médiane de suivi de 30 mois. 4 réactions à la perfusion ont été rapportées dont une maladie sérique, 3 infections sévères (une à CMV, 2 à staphylocoque doré chez 2 patients qui avaient une hypogammaglobulinémie), 2 cancers. Le RTX a été arrêté chez 41 patients : 35 pour absence d'efficacité et 6 pour effets secondaires. D'autres études contrôlées sont nécessaires notamment pour juger des effets à long terme du traitement ; on peut se demander si le RTX pourrait avoir comme intérêt la prévention des lymphomes.

Vascularites

Où dans le registre AIR
(N. Rasmussen - SP0065)

La classification des vascularites datait de 1994 et reposait sur la taille des vaisseaux : gros, moyen ou petit. 28 experts se sont réunis pour en établir une nouvelle. Les vascularites sont classées suivant la taille du vaisseau le plus fréquemment atteint. La liste originale des 14 vascularites a été étendue à 27.

> Les vascularites des gros vaisseaux : maladie de Horton après 50 ans et maladie de Takayasu avant 50 ans.

> Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre : panartérite noueuse et maladie de Kawasaki. Dans la maladie de Kawasaki il y a une atteinte cutanéomuqueuse et des ganglions. Dans la panartérite noueuse il n'y a pas d'ANCA ni de glomérulonéphrite.

> Les vascularites des vaisseaux de petit calibre.

- vascularites à ANCA : polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (maladie de Churg et Strauss)

- vascularites à complexes immuns : cryoglobuline, vascularite à IgA (maladie de Schönlein Henoch), vascularite urticaire hypocomplémentémique (vascularite anti-C1q).

> Les vascularites des vaisseaux de taille variable

maladie de Behçet, maladie de Cogan

> La vascularite isolée d'un organe
Vascularite leucocytoclasique cutanée, vascularite du système nerveux central, aortite isolée.

Ces vascularites peuvent évoluer vers des vascularites systémiques.

➤ Les vascularites associées à des maladies systémiques

lupus, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose.

➤ Les vascularites de cause connue: hépatite C, hépatite B, syphilis, maladie du sérum, médicaments et cancers

Sclérodémie

➤➤➤➤ **Résultats favorables de l'auto-greffe (J.M. Van Laar - LB0002) dans la sclérodémie cutanée diffuse, récente**

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée comparant l'autogreffe de cellules souches après traitement immuno-suppresseur à forte dose au cyclophosphamide intraveineux (750mg/m² mensuel pendant un an) chez 156 patients ayant une sclérodémie évoluant depuis peu, d'évolution progressive avec ou sans atteinte des organes majeurs. Avant la transplantation les 79 patients ont reçu du cyclophosphamide 2+2g/m² et du G-CSF 10mcg/kg/j conditionné avec du cyclophosphamide 200mg/kg suivi par une réinfusion de CD34+.

Il s'agissait de 54% de femmes, l'âge moyen était de 44 ans, la maladie évoluait depuis 1,4 années, 22% des patients avaient déjà été traités par le CPX. Les 2 groupes de traitement étaient comparables. Les critères d'exclusion étaient une hypertension pulmonaire, une DLCO inférieure à 40%, une atteinte cardiaque sévère.

Après une surveillance de 33 mois pour les patients transplantés et de 27 mois pour le groupe contrôle, 44 patients sont morts : 16 dans le groupe greffe et 26 dans le groupe CPX.

8 morts du groupe greffé ont été considérées comme liées au traitement. Dans le groupe contrôle il n'y a pas eu de mort

liée au traitement et la plupart étaient dues à la progression de la maladie. 2 patients du groupe greffe ont développé une insuffisance rénale irréversible et un patient du groupe CPX est devenu dépendant de l'oxygène ; 7 patients du groupe CPX ont reçu un traitement de sauvetage, un est mort plus tard d'une leucémie myéloïde aiguë secondaire. Il s'agit de la première étude contrôlée qui montre une supériorité de l'autogreffe dans la sclérodémie cutanée diffuse récente avec moins de morts dans le groupe transplanté malgré les 10% de morts dues au traitement au cours des 100 premiers jours.

Maladie lupique

➤➤➤➤ **Signature interféron et poussées lupiques (A. Seyhan - OP0063)**

23 patients lupiques ont eu une étude de l'expression de 272 gènes en comparant les phases d'amélioration après dépotmédrol et les phases de rechute. La plupart de l'expression (76%) des gènes ne changeait pas avec les poussées lupiques. Dans le groupe d'expression élevée d'interféron il y avait une tendance à une activité de la maladie plus élevée comme en témoignait le score BILAG initial.

Il pourrait s'agir de marqueurs biologiques qui permettraient la sélection de patients à risque de poussées.

■ Précisions sur le traitement par le belimumab

➤➤➤➤ **Identification d'un sous-groupe de patients à réponse rapide (A. Doria - SAT0188)**

Dans les études BLISS-52 et BLISS-76 l'addition du belimumab au traitement du lupus systémique actif est supérieure au placebo pour obtenir la rémission après un an de traitement.

La réponse a été obtenue après 8 à 12 semaines (dans la population globale le résultat était significatif après 16 semaines) avec une diminution du SELENA-SLEDAI d'au moins 4 points chez les patients qui avaient au départ un SELENA-SLEDAI supérieur ou égal à 10 (49% versus 40%), des anticorps anti-ADN natifs et une hypocomplémentémie (39% versus 31,7%). L'amélioration de la fatigue était constatée après 8 semaines de traitement par le belimumab.

Chez un sous-groupe de patients l'amélioration apportée par le belimumab peut s'observer au cours des premières semaines de traitement.

➤➤➤➤ **Bénéfice rénal du belimumab chez les patients traités par mycophénolate mofétil (F. Houssian - SAT0192)**

Dans les études BLISS-52 et BLISS-76, 29,6% des 189 patients qui étaient traités par le MMF et le belimumab ou le placebo avaient une atteinte rénale : 15,3% un BILAG rénal A/B, et 40,2% un BILAG C. 40,2% avaient une protéinurie supérieure à 0,5g/24h.

Après un an 63,2% des patients recevant le belimumab à 10mg/kg et 27,8% recevant le placebo avaient une amélioration rénale SELENA-SLEDAI, 50% et 25% une amélioration de l'hématurie, 55,6% et 35,3% de la protéinurie.

Les patients avec une néphropathie lupique sévère étaient exclus des études BLISS. Dans un sous-groupe traité par MMF et belimumab qui avait une atteinte rénale, le belimumab pourrait ainsi être un traitement d'appoint chez les patients ayant toujours une activité rénale malgré le MMF. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Maladie de Horton (MH) et pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)

Bernard Verlhac - Service Rhumato-Gériatrie, Hôpital Paul Brousse - Villejuif

■ Une (des) maladie(s) de pronostic différent selon l'âge d'apparition et un espoir d'un nouveau traitement d'épargne cortisonique ont été retrouvés par une équipe espagnole

▶▶▶▶ Differences de présentation clinique et d'évolution sous traitement chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes d'apparition précoce ou tardive : analyse de 94 patients

M.A.C. Alba, A. García-Martínez, G. Espígol-Frigole, I. Tavera-Bahillo, S. Prieto-González, J. Hernández-Rodríguez, MC Cid. Hôpital Clinique de Barcelone, Barcelone, Espagne [THU0222]

> **Contexte** : L'artérite à cellules géantes (ACG) est considérée comme la vascularite primaire la plus fréquente avec une incidence plus élevée chez les femmes. L'âge moyen d'apparition dans les différentes cohortes se situe entre 72-74 ans. Il a été noté des différences dans le spectre clinique en fonction de l'âge et du sexe. Particulièrement la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) a été retrouvée plus fréquemment chez les femmes et les patients âgés de moins de 70 ans.

> **Méthodes** : Entre 1995 et 2005, 170 patients ACG ont été diagnostiqués à la suite d'une biopsie dans une institution. Parmi eux, 94 patients ont été

sélectionnés avec une durée de suivi d'au moins 4 ans. Les patients ont été classés en 3 groupes: âge égal ou inférieur à 67 ans (apparition précoce, n = 16), entre 68 et 80 ans (n = 57), et ≥ 81 ans (apparition tardive, n = 21).

> **Résultats** : L'âge moyen (± SD) au diagnostic était de 74 ± 7 ans (58-89). Les patients atteints **précocement** (≤ 67 ans) ont **présenté plus fréquemment de la fièvre** (p = 0,002), et avaient plus souvent une **vitesse de sédimentation élevée** (0,039) que les patients > 68 ans. **En revanche, l'apparition tardive** (≥ 81 ans) a été **caractérisée par une prévalence plus élevée de graves complications ischémiques** à type d'amaurose fugace (6% pour les ≤ 67 ans vs 9% pour les 68-80 vs 29% pour ≥ 81 ans, p = 0,046) et de cécité (6% pour les ≤ 67 ans vs 7% pour les 68-80 vs 33% pour ≥ 81 ans, p = 0,006). Les patients avec une ACG apparue tardivement, rechutent moins fréquemment (p = 0,027). Aucune différence n'est retrouvée dans la présentation clinique initiale entre les 2 sexes mais les hommes ont eu plus souvent un anévrisme de l'aorte au cours du suivi (p = 0,003).

> **Conclusions** : l'âge d'apparition et le sexe sont associés à des différences de présentation clinique et de résultats thérapeutiques chez les patients atteints de GCA.

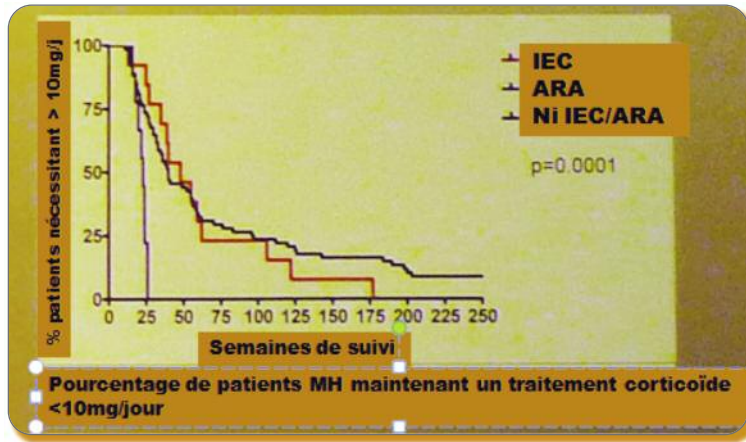
▶▶▶▶

Un traitement avec inhibiteurs de l'angiotensine ii est associée à un taux inférieur de rechute et une réduction de durée de traitement des patients atteints de la maladie de Horton (MH)

MA Alba, A. García-Martínez, G. Espígol-Frigole, I. Tavera-Bahillo, S. Prieto-González, M. Corbera-Bellalta, E. Planas-Rigol, J. Hernández-Rodríguez, Barcelone, Espagne [FRI0232]

> **Contexte** : Près de 90% des patients atteints de MH ont des effets indésirables liés au traitement corticoïdes (C) prolongé. La recherche d'épargneur de C a été décevante et le méthotrexate seul a démontré un effet modeste dans une méta-analyse d'essais cliniques randomisés. Récemment, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ont démontré des propriétés anti-inflammatoires.

> **Méthodes** : Même étude que la précédente, rétrospective de 94 patients (24 hommes, 70 femmes) avec MH prouvée par biopsie, de manière prospective pour le développement /dépistage d'anévrisme et traités de 5,4 ± 1,4 ans (3,8 à 10,5). Les patients ont été regroupés en fonction de leur traitement: IEC (groupe 1), ARA (groupe 2) ou pas IEC / ARA (groupe 3). Le nombre de récurrences, le temps en semaines pour atteindre une dose stable prednisone <10 mg / jour, sans rechutes ni déve-



loppement d'anévrisme ont été comparés entre les 3 groupes.

> **Résultats :** Au cours du suivi, 31 patients ont été traités avec un IEC, 12 avec ARA et 51 n'ont pas reçu un de ces médicaments. Les patients du groupe ARA ont présenté une fréquence plus faible de rechutes que les 2 autres groupes (ARA 25% vs IEC 61% ; pas traités 67%, $p = 0,021$). Les patients qui avaient reçu un ARA nécessitent 27 ± 22 semaines pour atteindre une dose d'entretien de prednisone <10 mg/jour en comparaison à 78 ± 82 semaines pour les patients qui ont reçu un IEC et 77 ± 88 semaines pour les patients non traités par IEC/ARA ($p = 0,001$). Aucune différence entre les groupes dans la fréquence de développement d'anévrisme, n'a pas été observée.

> **Conclusions :** Les patients traités avec ARA présentent moins fréquemment des rechutes et nécessitent moins de temps pour atteindre une dose stable prednisone <10 mg par jour. L'effet d'épargne corticoïde possible de ces agents doit être testé dans des études prospectives.

■ Efficacité d'un « vieux » traitement ?

▶▶▶▶
Traitement de l'artérite de Horton avec le cyclophosphamide. Une analyse rétrospective de 35 patients provenant de trois centres

J. Look, JC Henes, I. Kötter, T. Witte, P. Lamprecht, M. Schirmer, WL Bruts [THU0214]

> **Contexte :** Les patients atteints de la maladie de Horton (MH), réfractaire aux corticoïdes (C) et autres agents d'épargne C (méthotrexate, l'azathioprine) peuvent poser un problème clinique important avec un risque élevé d'effets indésirables liés aux C. Il n'y a pas actuellement de recommandations ou de lignes directrices pour ce paramètre.

> **Objectifs :** Evaluer l'efficacité et la sécurité du cyclophosphamide (CYC) pour l'induction de la rémission chez les patients à MH active et persistante malgré un traitement standard.

> **Méthodes :** Les personnes traitées pour MH persistante active ne répondant pas au traitement par C et au méthotrexate ou à l'azathioprine pendant un minimum de 3 mois et incapables de réduire la dose quotidienne de C à <10 mg équivalent prednisolone ont été identifiés à partir des dossiers médicaux de 3 centres de rhumatologie entre

1990 et 2009. Comme les patients avaient été réfractaires à la thérapie standard, un groupe témoin n'a pas pu être défini.

> **Résultats :** Trente-cinq personnes répondant aux critères cités ci-dessus ont été identifiés, parmi eux, des données provenant de 31 patients ayant terminé le traitement CYC étaient disponibles. Le CYC a été administré soit i.v. (7,5 perfusions par patient à un intervalle moyen de 23 jours, moyenne cumulative de 9,2 g) ou par voie orale (moyenne: 1,6 mg/kg jour, dose cumulée moyenne 14,4 g).

Vingt-huit patients (90,3%) ont répondu avec une amélioration substantielle de l'activité de la maladie et la réduction permanente de la consommation quotidienne de prednisolone <10 mg (réduction moyenne de -13,1 mg ou -51,6%, $p < 0,001$).

Douze mois plus tard, des doses $<7,5$ ou <5 mg ont été obtenues chez 89,3% et 67,7% de ces patients, respectivement. Les rechutes sont survenues chez 12 patients après une médiane de 20,5 mois et pouvaient être contrôlées par une augmentation temporaire de la posologie C et/ou l'intensification du traitement épargneur de C, dont 3 par re-traitement CYC (dose cumulative ≤ 6 g dans tous les cas), conduisant de nouveau à une bonne réponse. La survie sur 5 ans était semblable aux taux attendus de population générale. Les événements indésirables enregistrés ont été : une leucopénie transitoire (au moins modérée, $n = 6$), des infections ($n = 7$, 2 nécessitant une hospitalisation), des réactions allergiques au Mesna (traitement préventif de la toxicité urinaire du cyclophosphamide ($n = 2$), 1 cystite hémorragique. La plupart des effets indésirables (50% des cas) ont été observés avec le CYC par voie orale.

> **Conclusions :** Cette étude est la première à fournir des données sur le traitement par CYC à partir d'une cohorte de MH. Il peut être considéré comme une option thérapeutique pour induction de la rémission dans la MH

réfractaire au traitement immuno-suppresseur standard. Bien que des effets indésirables graves ont été enregistrés, la tolérabilité globale dans cette population de patients âgés était acceptable au regard des risques potentiels de traitement à long terme avec des doses élevées de C. La voie i.v. semble la moins toxique et semble être efficace dans la plupart des cas. Elle doit être considérée comme la forme d'utilisation à préférer dans tous les cas.

■ Fréquence et risque d'atteinte aortique survenant au cours de la maladie de Horton et l'intérêt de son dépistage systématique

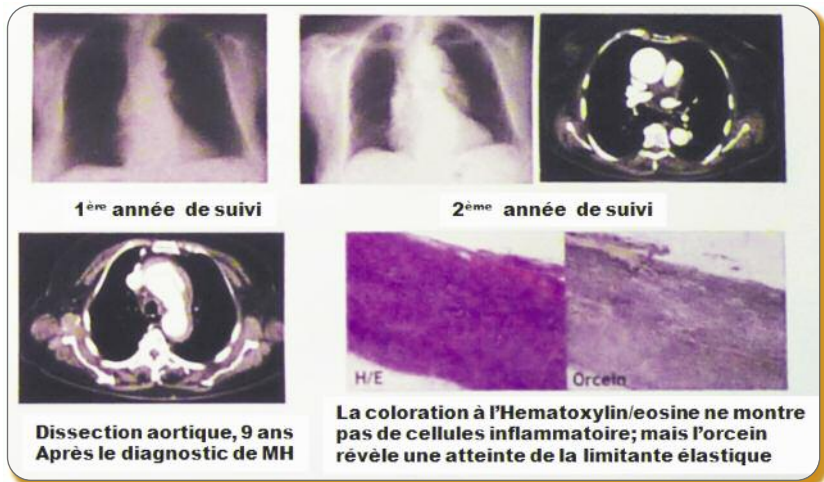
►►►► Atteinte aortique initiale et répercussion sur l'évolution à long terme dans la maladie de Horton (MH): étude de suivi de 12 ans

O. Espitia, A. Néel, C. Leux, J. Connault, T. Ponge, B. Dupas, J.-H. Barrier, M. Hamidou, C. Agard. CHU de Nantes, France [FR10220]

> **Contexte** : L'aortite est une complication potentiellement mortelle de la MH. Jusqu'à 30-50% des cas de MH peuvent présenter des signes cliniques ou radiologiques d'aortite ⁽¹⁾. Cette atteinte découverte en imagerie peut être asymptomatique et de conséquence imprévisible.

> **Objectifs** : Décrire le suivi des patients avec ou sans soupçon d'aortite lors du diagnostic de MH.

> **Méthodes** : 22 patients avec MH nouvellement diagnostiquée (biopsie) ont été explorés en 1999 par tomodensitométrie aortique (TDM). 10 patients (groupe 1) avaient des épaissements aortiques inflammatoires ≥ 3 mm (n = 7) et/ou anévrysmes (n = 3); 12 patients étaient négatifs (groupe 2).



Une étude rétrospective de ces 2 groupes a été réalisée en 2011. Ont été étudiés : démographie, facteurs de risque cardio-vasculaires, mortalité globale et cardio-vasculaires, événements cardio-vasculaires, rechutes de MH, posologie des corticoïdes.

> **Résultats** : Cette étude a inclus 17 femmes et 5 hommes (âge moyen au diagnostic = $73,7 \pm 7,2$ ans). Les paramètres inflammatoires et les facteurs de risque cardio-vasculaires étaient similaires dans les groupes 1 et 2. Le suivi moyen était de 94,8 mois. Douze ans après le diagnostic de la MH, la mortalité globale était de 50% sans différence entre les groupes 1 (7/10) et le groupe 2 (5/12). Toutefois, la mortalité cardio-vasculaire à 12 ans était statistiquement plus élevée chez les patients avec une suspicion initiale d'aortite (50%), que chez les patients sans (0%, $p = 0,029$). Dans le groupe 1, les causes de décès d'origine cardio-vasculaire ont été : une rupture d'anévrysme aortique abdominal (n = 1), une dissection aortique thoracique (n = 1), un accident vasculaire cérébral (n = 1), l'insuffisance cardiaque (n = 1), l'artériopathie des membres inférieurs (n = 1). Douze événements cardio-vasculaires ont eu lieu chez 7/10 patients du groupe 1 alors que seulement 5 ont eu

lieu chez 4/12 patients du groupe 2. Les AVC étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe 1 (40% vs 0% dans le groupe 2, $p = 0,03$). Les rechutes MH ont été notées chez 5/10 patients du groupe 1, 0/12 patients du groupe 2 et cette différence était statistiquement significative ($p = 0,01$). En outre, l'arrêt du traitement définitif de stéroïdes était plus fréquente dans le groupe 2 (n = 2) que dans le groupe 1 (n = 8, $p < 0,05$).

> **Conclusions** : Malgré les limites dues à son caractère rétrospectif et son petit nombre de patients, cette étude suggère que l'évolution clinique de la MH peut différer selon l'existence ou non d'une atteinte aortique initiale. Aussi une suspicion d'aortite au TDM du fait de son risque vital potentiel ainsi que l'épaississement pariétal aortique méritent d'être surveillés. Les premiers signes tomodensitométriques aortiques semblent signer une forme particulière de MH, avec un taux plus élevé de maladies cardio-vasculaires, de mortalité, et de rechutes fréquentes nécessitant un traitement corticoïde plus long.

Référence

(1): Agard C, Barrier JH, Dupas B, et al. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (5) :670-6



Résultat d'une étude prospective de l'atteinte aortique dans l'artérite à cellules géantes (ACG) par angio scanner (ASC) après un an de suivi

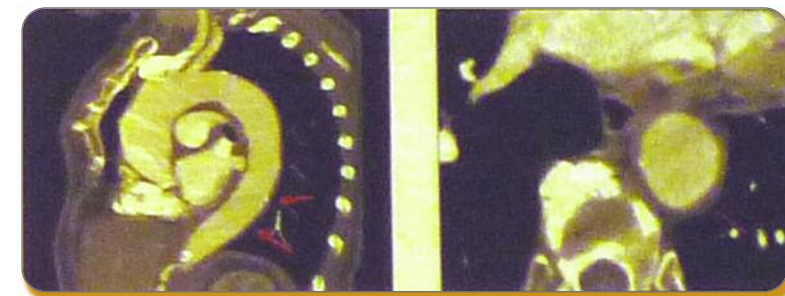
S. Prieto-González, P. Arguis, A. García-Martínez, M. Corbera-Bellalta, I. Tavera-Bahillo, G. Espigol-Frigolé, E. Planas-Rigol, M. A. Alba, J. Hernández-Rodríguez, Barcelone, Espagne [FRI0237]

> **Contexte** : Une étude prospective de 40 patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée, prouvée par biopsie avaient des signes d'aortite à l'ASC dans 65% des cas. La participation par segments a été la suivante: aorte ascendante: 30%, crosse de l'aorte: 57,5%, aorte thoracique descendante: 57,5%, et l'aorte abdominale: 47,5%. En outre, 15% des patients avaient déjà une dilatation de l'aorte au moment du diagnostic.

> **Objectifs** : évaluer prospectivement les résultats de l'atteinte de l'aorte en comparant les résultats de l'ASC au moment du diagnostic et après 1 an de traitement dans la même cohorte.

> **Méthodes** : Les 40 patients évalués au moment du diagnostic ont été traités et suivis de façon prospective par les enquêteurs selon un protocole défini et devaient avoir un nouvel examen ASC après 1 an de traitement. L'épaisseur pariétale et le diamètre du vaisseau ont été évalués au niveau des quatre segments aortiques sus mentionnés. L'aortite a été définie comme une épaisseur de paroi circonférentielle ≥ 2 mm avec ou sans amplification de contraste de la paroi vasculaire observée dans les zones sans athérome adjacent.

> **Résultats** : Cinq des 40 patients ont été perdus de vue ou ont refusé un nouveau ASC, et pour 10, cet examen est toujours en suspens. Le suivi ASC a donc été complété pour les 25 autres patients. Chez ces patients, l'aortite était encore présente chez 10 (62,5% des patients qui avaient initialement une aortite). Néanmoins, une réduction significative dans l'épaississement



de la paroi moyenne a été détectée chez tous, d'au moins un des segments aortiques: l'aorte ascendante ($1,5 \pm 0,8$ vs $1,2 \pm 0,6$ mm, $p = 0,13$), la crosse aortique ($2,3 \pm 1,0$ vs $1,7 \pm 0,8$ mm, $p = 0,02$), l'aorte thoracique descendante ($2,8 \pm 1,1$ vs $2,1 \pm 1,0$ mm, $p = 0,02$), et l'aorte abdominale ($1,7 \pm 0,8$ vs $1,2 \pm 0,6$ mm, $p = 0,02$). Aucun des 25 patients évalués n'a développé de nouvelles lésions dans les zones auparavant épargnées. De même, aucun des patients qui n'avaient pas d'aortite à l'ASC initial n'a développé de nouvelle participation aortique. De manière comparable à la première évaluation, l'arc aortique et l'aorte thoracique descendante ont été les segments les plus touchés (32% chacun), alors que l'aorte abdominale et l'aorte ascendante ont été impliquées chez 20 et 12% des patients, respectivement. Fait intéressant, les diamètres aortiques sont restés stables. Aucun patient n'a eu de nouvelle la dilatation ou d'augmentation de dilatation initiale.

> **Conclusions** : Après 1 an de traitement par les corticoïdes, les signes d'aortite à l'ASC ont persisté dans 62,5% des patients qui présentaient une inflammation aortique initiale. Toutefois, l'épaississement aortique a diminué significativement et il n'y a eu aucun changement dans les diamètres aortiques au cours de cette période de temps. Un suivi plus long est nécessaire pour déterminer la signification clinique de l'inflammation et sa relation possible avec la dilatation.

■ Rhumato-gériatrie : l'épidémie des fractures de hanche des sujets très âgés



Fracture de la hanche chez les personnes très âgées: la dernière frontière d'un problème de santé publique en croissance

A. Sehgal, A. Mannalithra, A. Mithal, G. Singh, G. Triadafilopoulos, États-Unis [OP0043]

> **Contexte** : Les personnes très âgées (≥ 80 ans d'âge) sont la catégorie d'âge la plus rapidement croissante de la population dans le monde et devrait augmenter de plus de 3 fois de 2000 à 2050. Il existe peu de données épidémiologiques sur les fractures ostéoporotiques de la hanche, même si elles représenteront plus de 25% de la population des États-Unis en 2050.

> **Objectifs** : étudier le nombre et la prévalence des hospitalisations pour des fractures ostéoporotiques de la hanche chez les personnes âgées (65-79 ans) et très âgées (≥ 80 ans) aux États-Unis pendant plus de 16 ans (1993-2008).

> **Méthodes** : Echantillon aléatoire des patients hospitalisés stratifié de tous les hôpitaux communautaires aux États-Unis, pour fractures de la hanche non traumatiques (ostéoporotiques) exclusion s'il y avait un traumatisme majeur, fractures ouvertes, ou des tumeurs du fémur.

> **Résultats** : 4,3 millions d'hospitalisations pour fracture de la hanche ostéoporotiques parmi 565,4 millions années-personnes d'observation chez

Hospitalisations pour fracture de hanche

Années	65-79 ans		> 80 ans	
	N	Prévalence	N	Prévalence
1993	96,928	386	172209	2236
1995	94,678	372	183618	2249
1997	94,921	371	188474	2198
1999	88,603	347	180682	2009
2001	82,844	321	181868	1912
2003	82,280	318	177802	1775
2005	81,658	312	183007	1736
2007	79138	295	175489	1590
2008	80987	294	180428	1600

les individus âgés de 65 ans à 79 ans de 1993 à 2008. L'hospitalisation pour fracture de la hanche a diminué de 96 928 en 1993 (386 pour 1000 personnes-années) à 80 987 en 2008 (294 pour 1000 personnes-années) ($p < 0,001$), même si le nombre de ces personnes a augmenté de 25,1 millions en 1993 à

27,1 millions en 2008, reflétant peut-être la meilleure sensibilisation, le dépistage et le traitement de l'ostéoporose. Toutefois, dans le groupe très âgé, les hospitalisations pour fracture de la hanche ont augmenté de 172 209 en 1993 à 180 428 en 2008, alors que la prévalence de fracture de la hanche

a diminué de 2236 pour 1000 personnes-années en 1993 à 1.600 pour 1000 années-personnes en 2008 ($p < 0,001$). L'augmentation du nombre absolu d'hospitalisations pour fracture de la hanche, en dépit de la diminution de la prévalence, coïncide avec la hausse spectaculaire du nombre de la population > 80 ans, passant de 7,7 millions en 1993 à plus de 11,2 millions en 2008 (46% d'augmentation).

> **Conclusions :** La croissance exponentielle de la population très âgée est une menace potentielle d'épidémie pour les fractures ostéoporotiques de la hanche. Cela appelle des mesures plus agressives envers la reconnaissance, la prévention et le traitement de l'ostéoporose. ■

Conflits d'intérêts : aucun

A G E N D A



Polyart'trottons® Paris 2012

« Marchons, Courons pour aider la recherche contre la Polyarthrite Rhumatoïde »

Dimanche 14 Octobre 2012, Jardin du Luxembourg
Un événement ouvert à tous et gratuit

Tous ensemble contre la PR

Public, patients, médecins, chercheurs, kinésithérapeutes... se réuniront le dimanche 14 octobre au Jardin du Luxembourg à partir de 9h30 pour marcher, trotter ou courir. Objectif collectif : plus de moyens pour la recherche contre la PR.

1 tour, 1 euro pour la recherche

En effet, grâce aux entreprises partenaires 1 euro sera reversé à l'ANDAR pour chaque tour parcouru par chaque participant. La totalité des bénéfices sera reversé par l'ANDAR à France Rhumatismes, fonds de dotation de la Société Française de Rhumatologie. Les sommes récoltées seront totalement dédiées à la recherche dans ses différentes voies : fondamentale, clinique, génétique, immunologique.

Attirer l'attention du public et des autorités sur la nécessité d'améliorer le diagnostic précoce et de faire progresser la recherche sur la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), telle est la volonté de l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR) et de la communauté médicale et scientifique qui organisent le Polyart'Trottons.

Renseignements :

Andar - Sonia Chirol, Directrice de l'ANDAR - 06 80 15 04 68 - sonia.chirol@polyarthrite-andar.com

Albert Uderzo : 70 ans d'affection pour des millions de lecteurs

Patrick Sichère - *Rhumatologue, Paris*

En septembre 2012 paraît, sous la houlette de Philippe Cauvin et d'Alain Duchêne, aux éditions Hors-Collection, le 1^{er} volume de l'intégrale des œuvres du co-créateur d'Astérix. Premier volet portant sur les travaux parus entre 1941 et 1951. Ou comment la fougue d'alors se retrouve dans l'œuvre d'aujourd'hui, plus de 350 millions d'albums plus tard.

> Patrick Sichère : Quel souvenir gardez-vous de cette décennie ?

Albert Uderzo : Le souvenir d'un jeune qui rentre à corps perdu dans un métier qu'il ne connaît pas, pensant naïvement que son talent sera apprécié par tout le monde. En fait la presse enfantine française était envahie par la BD venue des USA proposée à vil prix. Après bien des déconvenues, j'ai quand même pu décrocher quelques illustrations puis ma propre bande dessinée, *Belloy l'invulnérable*, dans l'hebdomadaire OK, signée Al. Uderzo tant j'étais influencé par toutes les bandes dessinées américaines !

> PS : La suite fut-elle plus facile ?

AU : Elle fut pire encore et j'ai failli abandonner le métier. Au retour du service militaire, j'ai fait le tour des publications qui existaient, il y en avait pas mal à l'époque, mais personne n'avait besoin de moi. Et chez les Uderzo, mon père me l'a bien rappelé, inconcevable de ne pas travailler. J'allais donc me faire embaucher comme chauffeur



dans une entreprise de travaux publics quand, un ultime contact m'a permis de travailler dans la grande presse, comme reporter-dessinateur pour France-Dimanche et France-Soir, ceci pendant 2 ans. Ce n'est qu'en 1951 que j'ai repris le chemin de la bande dessinée lorsque j'ai été engagé par la World Press, un organisme belge qui m'a permis de rencontrer Charlier et, un peu plus tard, Goscinny. Mon premier travail pour la World a été de reprendre le personnage que j'avais créé pour OK, *Belloy*, mais cette fois-ci avec Charlier au scénario.

> PS : Quel était alors votre rythme de travail ?

AU : Je dessinais *Belloy*, répondais à une commande qui racontait les aventures de Marco Polo sur un scénario d'Octave Joly, lequel ignorait tout du découpage en bandes dessinées. En parallèle, ma rencontre avec René Goscinny a rapidement débouché sur des travaux alimentaires pour l'hebdomadaire belge *Les Bonnes soirées* et la création de deux bandes dessinées, *Jehan Pistolet* et *Luc Junior* pour La Libre Belgique, ainsi qu'une première mouture d'*Oumpapah* mais qui n'a pas

marché. J'étais effectivement débordé, travaillant jusqu'au petit matin. Ainsi m'est-il arrivé, faute de temps, de dessiner directement au pinceau une ou deux planches de Belloy sans aucune préparation.

> PS : *Plus tard il y a eu les aventures de Tanguy et Laverdure sur un scénario de Charlier, d'Astérix avec Goscinny, adaptées en feuilleton pour la télévision pour le premier, pour le cinéma pour le second. Etiez-vous intéressé par les tournages ?*

AU : Je suis un passionné d'aviation donc j'assistais avec un grand plaisir au tournage des aventures de *Tanguy et Laverdure*. A cette occasion, nous pouvions fréquenter la première base française de l'OTAN et monter dans un mirage 3. J'en ai d'ailleurs gardé un exemplaire chez moi ! Ce feuilleton a eu beaucoup de succès et a entraîné un certain nombre de vocations pour l'armée de l'air. Quant aux films d'Astérix, j'ai évidemment assisté à plusieurs tournages, surtout le premier, pour lequel le village d'Astérix avait été entièrement construit en studio. Et, je garde toujours un droit de regard sur les scénarios proposés.

> PS : *Comment est né le projet du Parc Astérix ?*

AU : Nous avons été inspirés par les parcs d'attraction visités aux USA. En se disant mais pourquoi n'y aurait-il pas un parc Astérix en France ? Il a fallu

déposer des dossiers dans tous les ministères, s'entendre dire que nous nous prenions pour Disney, se voir imposer le coût de la construction de la bretelle d'autoroute, le partage des gains avec les propriétaires de cette même autoroute alors qu'un an après l'ouverture de notre parc, Disney obtenait tout gratuitement pour construire le sien !

> PS : *Obélix et son menhir place de la Concorde, Astérix, des romains place de l'Opéra, une exposition au musée de Cluny qui a remporté le succès que l'on sait. Comment vivez-vous ces hommages rendus par tout un pays ?*

AU : J'en suis très heureux et je le serai à moins. J'ai été très honoré par cette exposition au musée Cluny dans lequel je n'avais jamais mis les pieds alors que je passais régulièrement devant. Ce qui compte pour moi est la reconnaissance du public, des lecteurs, même si la presse a toujours une dent contre moi depuis le premier album. D'ailleurs je ne comprends pas pourquoi le succès suscite autant de haine.

> PS : *Justement, plus de 350 millions d'albums d'Astérix vendus dans le monde : Tout le monde ? Et comment se travaille la traduction ?*

AU : Tout le monde non. Car il reste les irréductibles américains du Nord et les japonais qui protègent tant leur production. Quant à la traduction, on la soigne comme l'avait fait Goscinny pour la

traduction anglaise. Le traducteur doit adapter les jeux de mots, les noms et donc les gags en gardant le ton d'origine.

> PS : *Vos crayonnés récents montrent que votre trait est toujours plein de fougue. Pourtant une autre équipe se prépare, pourquoi et comment ?*

AU : Mes crayonnés sont encrés par d'autres mains car la mienne n'est plus capable de le faire. Elle a du trop œuvrer. Quant au scénariste, Jean-Yves Ferri, c'est moi qui ai suggéré son nom. Ses séries qui se déroulent à la campagne ou celle intitulée *De Gaulle à la plage* m'ont beaucoup amusé. Il n'a pas la grosse tête et il est aussi discret qu'attachant. Et je sais que pour lui reprendre le flambeau est flatteur même si cela lui inspire une trouille bleue.

> PS : *Vous ne semblez pas atteint de rhumatisme comme Agécannonix...*

AU : J'ai la chance d'avoir une bonne nature et de ne pas avoir souffert. J'ai fait beaucoup de vélo, de culture physique. C'est d'ailleurs en fréquentant les salles de sport que j'ai appris à dessiner l'anatomie et peut-être aussi pourquoi mes héros sont des costauds. Pour tout vous dire j'ai été opéré de chaque acromion. Acromion ? Ce pourrait être le nom d'un personnage pour le prochain Astérix... ■

Propos recueillis par Patrick Sichère

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Congrès FRIF

Vendredi 8 Février et Samedi 9 Février 2013

à l'Automobile Club de France - 10 Place de la Concorde - 75008 Paris

Inscrivez-vous directement en ligne : www.jbhsante.fr