

n°121
Tome 13

septembre
2009

Réflexions

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

■ Coordination scientifique :
Pascal Hilliquin
(Corbeil Essonnes)

■ Rédaction :

Pascal Hilliquin
(Corbeil Essonnes)

Edouard Pertuiset
(Cergy Pontoise)

Pascal Richette
(Paris)

Christophe Thépot
(Corbeil Essonnes)

Eric Toussirot
(Besançon)

Cécile Wibaux
(Lille)

Copenhague,
10-13 Juin 2009

EULAR

2009



Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie
d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
5 et 6 février 2010
Automobile Club de France

ISSN : 1279-5690



Rapport de l'EULAR 2009 en toute indépendance, dans tous les domaines de la spécialité

JBH
santé

De l'information à la formation du spécialiste de l'appareil locomoteur

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE RÉDACTION
ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef : Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
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, Véronique GUILLOT
Abonnements : Louise ASCOLI
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2009

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.

EULAR 2009

SESSIONS PR

297 PR : morceaux choisis _____ *Pascal Hilliquin*

SYMPOSIUM PR

301 Progrès thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde — *Edouard Pertuiset*

302 PR : résultats d'études _____ *Pascal Hilliquin*

SYMPOSIUM MALADIES AUTO-IMMINES

304 Thérapeutique : découverte et innovation _____ *Christophe Thépot*

SESSIONS SPA

306 Spondylarthropathies et rhumatisme psoriasique _____ *Éric Toussirot*

SYMPOSIUM SPA

310 Progrès dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante et du rhumatisme psoriasique _____ *Edouard Pertuiset*

SESSIONS OSTÉOPOROSE

311 Focus sur l'ostéoporose. Epidémiologie, physiopathologie et thérapeutique _____ *Cécile Wilbaux*

314 Actualités du ranelate de strontium à l'EULAR

SESSIONS INFECTIONS

316 Infections - actualités _____ *Edouard Pertuiset*

SESSIONS ARTHROSE

319 Arthrose : panorama 2009 _____ *Pascal Richette*

DOSSIER

PARODONTITES ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

322 Une pathogénie sans doute proche ! _____ *Jean-Marie Berthelot*

327 Aspects cliniques _____ *J.M. Berthelot*

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

331 Les arthropathies du Parvovirus B19 _____ *Edouard Pertuiset*

LES VINGT QUESTIONS QUE VOUS VOUS POSEZ

335 A propos de la fibromyalgie _____ *Patrick Sichère*

KIOSQUE / THÉRAPEUTIQUE

340 Tolérance des anti-TNF. Données actualisées _____ *Pascal Hilliquin*

309,342 CONGRÈS FRIF 5 et 6 Février 2010 - Paris

305 ABONNEMENT

PR : morceaux choisis

PASCAL HILLIQUIN

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

►►►► Points forts

- Le risque d'évènement cardiovasculaire est augmenté dans la PR, dès la première année d'évolution.
- En cas d'obtention d'une rémission sous infliximab, l'arrêt du traitement est possible pendant au moins un an dans 40% des cas, sans risque de progression structurale.
- Le rituximab en association au méthotrexate est efficace sur le plan structural dans la PR précoce.
- Le tocilizumab ralentit la progression radiologique dans la PR après 1 an de traitement en cas de réponse inadéquate au méthotrexate.
- Des données concernant un nombre important de grossesses exposées à l'infliximab sont rassurantes.

●●●●● Risque cardiovasculaire dans la PR

Des recommandations ont été formulées pour l'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire dans la PR, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique (**Peters MJL. et coll., OP-0029**).

Ces recommandations, au nombre de 9, insistent en particulier sur l'importance de l'évaluation annuelle du risque cardiovasculaire dans ces pathologies.

Une étude a recherché dans la PR d'éventuels indicateurs associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires ; 132 patients ayant une PR ont été suivis pendant 3 ans et comparés à 102 sujets arthrosiques (**Ei Miedany Y. et coll., OP-0031**). Les facteurs associés au risque cardiovasculaire dans cette étude sont le handicap fonctionnel, l'activité de la PR évaluée par le DAS (RR = 1,41 pour chaque point d'élévation du DAS 28 au dessus de 3,1), la présence de nodules et le taux de CRP. Ces données peuvent permettre d'identifier les sujets ayant le plus haut risque cardiovasculaire et nécessitant une surveillance particulière.

Une étude suédoise a évalué le risque d'accident cardiovasculaire en fonction de l'ancienneté de la PR (**Gunnarsson M. et coll., OP-0030**). Le registre suédois utilisé a inclus depuis 1995, 7653 patients au cours des 18 premiers mois d'évolution de la maladie. Chaque patient ayant une PR a été apparié à 5 contrôles en prenant en compte l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le statut marital. Les données de suivi concernaient 33.040 personnes années dans la cohorte PR et 164.820 personnes années pour les contrôles. Le suivi moyen était de 4,5 ans dans les deux cohortes. Avant la survenue de la PR, le risque de survenue d'un infarctus myocardique était identique à celui des témoins.

Le risque d'infarctus augmente progressivement avec le temps et atteint 1,7 (IC 95% : 1,3 – 2,3) après 5 à 10 ans d'évolution. Ce risque est en fait apparent dès la 1ère année de la PR, sans toutefois atteindre la signification statistique.

Un travail nord-américain a évalué, à partir d'une cohorte de 548 patients ayant une PR diagnostiquée entre 1988 et 2007, les variations des paramètres lipidiques dans les 5 années précédant et suivant le début de la PR (**Myasoedova H. et coll., OP-0032**) ; 2899 déterminations du cholestérol total, LDL, HDL et des triglycérides ont été faites au total.

Dans les 5 ans précédant le début de la PR, les taux de cholestérol total et LDL ont diminué en moyenne respectivement de 22,9 et 24,3 mg/dl ($p < 0,001$). Dans les 5 années suivant le début de la PR, seule la diminution de la fraction LDL était significative (7,5 mg/dl, $p < 0,01$). La diminution des triglycérides était en moyenne de 13,7 mg/dl sur la période totale d'observation de 10 ans. Le taux de cholestérol HDL a augmenté respectivement de 3,2 et 4,7 mg/dl dans les 5 ans précédant ou suivant le début de la PR ($p < 0,001$). Ces résultats n'ont pas d'explication évidente pour le moment, mais montrent en tout cas l'importance de dosages répétés des paramètres lipidiques avant d'évaluer le risque cardiovasculaire.



Le rituximab en 1^{ère} ligne de biothérapie dans la PR récente : l'étude IMAGE

(Tak PP. et coll., OP-0022)

Cette étude a inclus 755 patients ayant une PR active (DAS 28 moyen > 7 à l'inclusion), évoluant depuis moins de 4 ans (en moyenne 0,9 an), naïfs de méthotrexate (MTX), randomisés en 3 groupes thérapeutiques : MTX seul ; MTX + rituximab 500 mg, MTX + rituximab 1gr ; le rituximab a été administré selon le schéma habituel, soit 2 perfusions à 2 semaines d'intervalle.

Le critère principal de l'étude est radiologique ; les radiographies réalisées à l'inclusion, aux semaines 24 et 52 ont été analysées par le score de Sharp modifié par Genant. Le MTX, initié à la dose de 7,5 mg, était augmenté jusqu'à 20 mg/semaine à la semaine 8. Les patients étaient retraités à partir de la semaine 24 si le DAS 28 était $\geq 2,6$. L'analyse à 1 an montre une progression significativement moins importante du score radiologique total dans le groupe MTX + rituximab 1 gr par rapport au groupe MTX seul, la différence observée n'étant pas significative dans le groupe MTX + rituximab 500 mg. La proportion de patients sans progression radiologique était de 53,4% dans le groupe MTX seul, 57,7% dans le groupe rituximab 500 mg et **63,5%** dans le groupe rituximab 1gr ($p < 0,05$ versus MTX seul). La proportion de patients répondeurs ACR 50 était respectivement de 41,8 ; 59,4 et 64,8%. La proportion d'effets indésirables sévères était semblable dans les 3 groupes, avec une incidence plus faible des infections dans les groupes rituximab.



Résultats à 2 ans de l'étude COMET : le début différé d'une biothérapie anti-TNF peut-il être préjudiciable ?

(Emery P. et coll., OP-0149)

Les sujets inclus dans l'étude COMET ont été initialement randomisés pour recevoir le MTX seul ou l'association MTX + étanercept (ETN). Au cours de la 2^{ème} année de l'étude, ceux ayant reçu l'association MTX + ETN ont poursuivi le même traitement (EM/EM ; $n = 111$) ou l'ETN seul (EM/E ; $n = 111$) ; les patients traités par MTX en monothérapie la 1^{ère} année ont poursuivi le même traitement (M/M ; $n = 99$) ou ont reçu l'association MTX + ETN (M/EM ; $n = 90$).

Au terme de 2 ans, la proportion de patients en rémission était plus importante dans les groupes traités par étanercept au cours de la 2^{ème} année que dans le groupe M/M : EM/EM : 57% ; EM/E : 50% ; M/EM : 58% ; M/M : 35% ($p < 0,05$). L'absence de progression radiographique était statistiquement plus élevée dans le groupe de patients ayant reçu pendant 2 ans l'association MTX + ETN (90%) que dans les 3 autres : EM/E : 75% ; M/EM : 75% ; M/M : 68% ($p < 0,01$). Ainsi, dans cette population de PR récentes, l'association en continu MTX + ETN garantit les meilleurs résultats à 2 ans, en particulier sur le plan structural, l'instauration différée de l'ETN après un an de traitement étant moins efficace sur la progression radiologique.



Les corticoïdes n'ont pas d'intérêt évident en cas de polyarthrite débutante

((Machold KP. et coll., OP-0131)

Dans cette étude, 383 patients ayant une oligoarthritis ou une polyarthrite depuis moins de 16 semaines ont été randomisés pour recevoir une injection IM unique de 120 mg de méthylprednisolone ($n = 198$) ou de placebo ($n = 185$). La durée du suivi était de 52 semaines et le critère principal était l'obtention d'une rémission en l'absence de traitement. La rémission a été obtenue chez 12,1% des patients traités par corticoïde et 14,1% de ceux ayant reçu le placebo. La proportion de patients développant ultérieurement une PR ou débutant un traitement de fond était identique dans les 2 groupes (45,1 et 50,7%). La probabilité d'obtenir une rémission prolongée était plus importante en cas d'oligoarthrite. Une amélioration significative des paramètres cliniques a été observée dans le groupe « corticoïde » à la semaine 2, mais n'a pas persisté par la suite.



Efficacité des anti-TNF « dans la vraie vie »

(Ometto F. et coll., OP-0151)

Une étude observationnelle italienne a inclus à partir de mai 2000, 570 patients ayant été traités par anti-TNF en association au MTX (7,5 à 10 mg/semaine). La rémission était définie par un DAS 28 < 2,6 pendant au moins 3 mois. Un ajustement thérapeutique était réalisé tous les 3 mois en fonction du DAS 28. Seuls les traitements par anti-TNF de plus de 8 semaines ont été pris en compte. Un total de 875

traitements a été analysé concernant l'adalimumab 210 fois, l'éta-nercept dans 418 cas et l'infliximab dans 247 cas. Une rémission a été obtenue dans 62,6% des cas. Pour le 1^{er} anti-TNF reçu, la médiane de la rémission était significativement plus longue avec l'éta-nercept (63 mois) qu'avec l'infliximab (41 mois) ou l'adalimumab (36 mois). La proportion de patients en rémission était de 61,9 % et 60,3 % pour les 2^{ème} et 3^{ème} anti-TNF utilisés. Seul l'âge inférieur à 40 ans est apparu comme un facteur prédictif de rémission, seulement pour le 1^{er} anti-TNF utilisé.

● ● ● ● ● Efficacité structurale des anti-TNF en pratique courante

(Østergaard M. et coll., OP-0155)

Des données issues du registre danois DANBIO ont permis d'évaluer l'effet structural des anti-TNF dans des conditions réelles d'utilisation. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées 2 ans avant, lors de l'instauration d'un anti-TNF et 2 ans plus tard. Les clichés ont été analysés par le score de Sharp modifié par van der Heijde. La durée moyenne d'évolution de la PR lors de l'initiation de l'anti-TNF était de 5 ans. Il s'agissait de l'infliximab dans 69% des cas, de l'éta-nercept dans 14% des cas et de l'adalimumab dans 17% des cas, le nombre total de patients traités étant de 157. Le MTX était associé à l'anti-TNF dans 78% des cas. Lors de la réalisation de la 3^{ème} série de clichés, 65% des patients recevaient encore le même anti-TNF. Au cours de la 2^{ème} période, correspondant aux 2 ans sous anti-TNF, le taux moyen de progression radiographique était de 1,2 unités/an, la médiane étant à 0, correspondant à une réduction de la progression de 65%

par rapport à la 1^{ère} période. La proportion de progresseurs était de 68% au cours de la 1^{ère} période et de 45% au cours de la seconde.

● ● ● ● ● Peut-on ou doit-on arrêter un anti-TNF dans la PR en cas de rémission ?

(Tanaka Y. et coll., OP-0150)

Cette question importante dans la pratique quotidienne reste à l'heure actuelle non résolue. Elle est pourtant cruciale, notamment d'un point de vue économique, eu égard au nombre de patients traités et à l'obtention d'une rémission chez environ 30% d'entre eux.

Une étude japonaise a inclus 100 patients ayant une PR et ayant un DAS 28 < 3,2 après 24 semaines de traitement par infliximab. Pour 27 patients, dont la durée moyenne d'évolution de la PR était de 6,3 ans, l'infliximab a été repris après un délai moyen de 7 mois en raison d'une rechute. Parmi les 73 cas restants, la durée écoulée depuis l'interruption de l'infliximab était d'au moins un an dans 38 cas (durée moyenne d'évolution de la PR : 5,2 ans). L'analyse chez 24 patients a montré que la progression radiologique pendant la période d'interruption était identique à celle observée sous infliximab.

Cette étude, dont les résultats demandent à être confirmés, en particulier avec d'autres molécules, suggère qu'après l'obtention d'une rémission sous infliximab dans la PR, le traitement peut être interrompu pendant au moins un an dans 40% des cas, sans risque de progression structurale.

● ● ● ● ● Infliximab pendant la grossesse : des données rassurantes !

(Snoeckx Y. et coll., OP-156)

Des données présentées à l'ACR 2007 avaient rapporté des cas de malformations et suggéré une possible association entre l'exposition à un anti-TNF au cours de la grossesse et le syndrome VATER (**V** : vertebral defects ; **A** : atresia ; **TE** : tracheoesophageal fistula/oesophageal atresia ; **R** : renal defects). Le syndrome VACTERL inclut d'autres malformations, cardiovasculaires (C) et touchant les membres (L : limbs). Un registre a permis de recenser 1406 grossesses avec exposition à l'infliximab. Les données concernant l'issue de la grossesse sont disponibles pour 723 d'entre elles (51,4%). Pour un total de 532 naissances, 19 cas avec au moins une malformation ont été rapportés. Aucun de ces cas ne correspondait au syndrome VATER ou VACTERL.

● ● ● ● ● Le tocilizumab : une molécule prochainement disponible

L'étude LITHE a permis d'évaluer, comparativement à un placebo, le tocilizumab (TCZ, 4 ou 8mg/kg en perfusion toutes les 4 semaines), chez des patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX (n = 1190). Les données structurales et cliniques après un an de traitement ont été présentées (Kremer J. et coll., OP-0157).

La progression radiographique, évaluée par le score total de Sharp modifié par Genant, est significativement moins importante à un an dans les groupes TCZ par rapport au placebo. La proportion de non progresseurs s'établit

à 85% dans le groupe TCZ 8 mg, 81% dans le groupe 4 mg et 67% sous placebo. La réponse clinique, évaluée par les critères ACR, a été obtenue de manière significativement plus fréquente chez les patients traités par TCZ aux semaines 24 et 52. La proportion de répondeurs ACR 20, 50 et 70 pour le traitement par TCZ 8 mg est respectivement de 56, 36 et 20%. La proportion de patients en rémission (DAS 28 < 2,6) aux semaines 24 et 52 est plus élevée dans les groupes TCZ 4 mg (18 et 30%) et 8 mg (33 et 47%) que sous placebo. Ces derniers résultats suggèrent un gain d'efficacité du TCZ entre 6 et 12 mois.



Le golimumab : un nouvel anticorps humain anti-TNF

L'objectif était d'évaluer l'efficacité du golimumab administré en perfusion toutes les 12 semaines. Un essai a inclus 643 patients ayant une PR active malgré un traitement d'au moins 4 semaines par le MTX à une dose comprise entre 15 et 25 mg/semaine (**Kremer J. et coll., OP-0154**). Les patients ont été randomisés pour recevoir le MTX seul, le golimumab avec ou sans MTX, en perfusion à la dose de 2 ou 4 mg/kg toutes les 12 semaines pendant 48 semaines. Le critère principal était la réponse ACR50 à 14 semaines. La réponse ACR 50 n'a pas été obtenue de manière significativement plus fréquente

à la semaine 14 dans les groupes golimumab + MTX (21,4%) par rapport au MTX seul (13,2%). En revanche, le taux de répondeurs ACR 20 ou de patients ayant une réponse bonne ou modérée selon le DAS 28 – CRP était statistiquement plus élevé sous MTX + golimumab que sous MTX seul. A la semaine 24, la proportion de répondeurs ACR 50 était globalement de 21,8% dans les groupes MTX + golimumab et de 9,3% sous MTX seul. La proportion de patients en rémission à la semaine 24 était de 24,2% dans le groupe des patients traités par MTX + golimumab 4 mg/kg.



Inhibition de Jak : une nouvelle voie thérapeutique

Jak est une tyrosine kinase de la famille des Janus kinases intervenant notamment dans la régulation des fonctions des lymphocytes T. Un essai de 6 mois, en double aveugle, a été réalisé chez 384 patients ayant une PR active, malgré un traitement de fond conventionnel (**Kanik K. et coll., OP-0159**). Les patients ont été traités par un inhibiteur de Jak (CP) : 1, 3, 5, 10 ou 15 mg per os 2 fois par jour, adalimumab 40 mg SC toutes les 2 semaines pendant 12 semaines suivi de CP 5 mg x 2/jour, ou placebo. La durée d'évolution de la PR était comprise entre 7 et 11 ans. Le DAS 28 CRP initial était entre 5,4 et 5,6.

Les résultats après 12 semaines de traitement à la dose de 5 mg de CP, montrent 63,3% de répondeurs ACR 20, 40,8% de répondeurs ACR 50 et 12,2% de répondeurs ACR 70. Pour les doses de 10 et 15 mg, ces proportions sont respectivement de 75,4 ; 49,2 ; 24,6% et 75,4 ; 54,4 et 28,1%. Une diminution d'au moins 0,22 unité du score HAQ a été observée dans 67,4 ; 76,8 et 83,3% des cas pour les doses de 5, 10 et 15 mg de CP. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec CP sont les infections urinaires, la diarrhée, les bronchites et les céphalées. A noter une diminution dose-dépendante du taux d'hémoglobine et des polynucléaires neutrophiles, en moyenne respectivement de -0,33 g/dl et -1,61 x 10⁹/mm³ dans le groupe 15 mg. Des données sur l'utilisation de la même molécule sur de plus longues périodes ont été présentées (**Connell CA. et coll., Op-0181**) ; 655 patients ayant participé initialement à 3 essais randomisés, ont été inclus dans l'extension en ouvert de ces études. La dose de CP utilisée est 5 mg 2 fois par jour. Les résultats concernent 446 patients traités au moins 6 mois et 125 traités au moins 12 mois. L'efficacité initiale de CP s'est maintenue à 6 et 12 mois. Les effets indésirables étaient surtout de nature infectieuse avec un cas de tuberculose disséminée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Progrès thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde *

EDOUARD PERTUISET

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

Pour ce symposium, nous avons choisi de retenir la communication de Paul Emery, expert international dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

La phase précoce de la PR constitue le moment privilégié pour une intervention thérapeutique la plus efficace possible tant sur le plan clinique que structural. La précocité et l'efficacité de l'intervention thérapeutique conditionnent l'avenir de la PR. Dans cette situation, l'obtention d'une rémission clinique est le but principal des traitements « de fond », ce qui constitue la recommandation n° 10 de l'EULAR^[1].

Mais chez les patients en rémission clinique sous un traitement de fond classique, une progression radiologique est possible et la présence de synovites infracliniques multiplie par un facteur 12 le risque de détérioration structurale. Les études réalisées avec un anti-TNF dans les PR récentes ont montré la supériorité en terme structural (à 2 ans) de l'association méthotrexate (MTX) et anti-TNF par rapport au MTX en monothérapie : il s'agit de l'étude ERA pour l'étaanercept (ETN)^[2] et de l'étude PREMIER pour l'adalimumab (ADA)^[3]. On peut remarquer que ces deux études démontrent aussi la supériorité structurale de l'association anti-TNF et MTX par rapport à la monothérapie par anti-TNF.

1 ^o année		2 ^o année	
Association MTX + ETN (n= 265)	Randomisation	Groupe 1 : MTX + ETN (n=111)	
		Groupe 2 : ETN (n= 111)	
MTX + placebo (n = 263)	Randomisation	Groupe 3 : MTX + ETN (n=90)	
		Groupe 4 : MTX (n=99)	

Tableau 1 : Design de l'étude COMET sur 2 ans.

Groupe	Taux de maintien thérapeutique au cours de la 2 ^o année	Taux de rémission EULAR	Taux de non progression radiologique
Groupe 1	94%	57%*	90%**
Groupe 2	84%	50%	75%
Groupe 3	82%	58%*	75%
Groupe 4	77%	35%	68%

Tableau 2 : Résultats à 2 ans de l'étude COMET.

* p < 0,01 versus groupe 4 ; ** p < 0,001 versus groupe 4

Le 2 août 2008, ont été publiés dans le *Lancet*^[4] les résultats à un an de l'étude COMET, étude randomisée ayant comparé dans des PR récentes (< 2 ans d'évolution) et chez des patients naïfs de MTX (comme dans ERA et PREMIER) : un bras monothérapie par MTX (dose maximale 20 mg/s) et un bras association MTX+ETN. Les deux critères principaux de jugement étaient : le pourcentage de patients en rémission selon les critères de l'EULAR (DAS28 < 2,6) et le pourcentage de patients sans

progression radiologique (variation du mTSS ≤ 0,5 sur l'échelle de 0-448). L'association MTX+ETN était significativement supérieure au MTX sur ces deux critères à un an : 50% vs 28% pour la rémission clinique ; 80% vs 59% pour la non progression structurale. Mais l'étude COMET était programmée sur deux ans et Paul Emery nous a montré le design et les résultats à 2 ans, qu'il a par ailleurs exposés en session plénière^[5].

* Symposium satellite EULAR 2009, 11 Juin 2009 (Wyeth)

Le design de l'étude et les 4 groupes de la 2^{ème} année sont exposés au **tableau 1**. Les critères de jugement principaux étaient les mêmes à 2 ans qu'à un an. Les résultats (**tableau 2**) montrent la supériorité significative en terme de rémission clinique des deux groupes recevant l'association MTX+ETN par rapport au groupe MTX en monothérapie depuis le début de l'étude. Il faut souligner que, dans le groupe 3, le taux de rémission EULAR passe de 35% à 58% en rajoutant l'ETN. L'efficacité clinique est aussi démontrée en terme fonctionnel sur le score HAQ. Il existe aussi une supériorité significative en terme de non progression

structurale du groupe recevant l'association MTX+ETN pendant 2 ans par rapport au groupe recevant MTX en monothérapie pendant 2 ans. En terme de tolérance, il n'a été observé aucune différence dans l'incidence des infections sévères, que ce soit au cours de la première ou de la deuxième année, entre les groupes avec ETN et le groupe monothérapie par le MTX.

L'étude COMET vient confirmer l'intérêt potentiel d'une association première d'un anti-TNF, en l'occurrence l'ETN, et du MTX dans des PR récentes, en terme clinique et encore plus en terme structural. Il n'en reste pas moins qu'avec le MTX en monothérapie, il

existe à 2 ans 35% de patients en rémission EULAR et 68% sans progression radiologique. Il serait donc souhaitable de trouver des facteurs prédictifs des réponses thérapeutiques aux différents traitements et de faire une analyse médico-économique des stratégies thérapeutiques dans les PR récentes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Combe B. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 : 34-45
2. Genovese M. *Arthritis Rheum* 2002; 46 : 1443-50
3. Breedveld FC. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 26-37
4. Emery P. *Lancet* 2008; 372 : 375-82
5. Emery P. *OP-0149. Ann Rheum Dis* 2009; 68 suppl 3 : 119-20

PR : résultats d'études *

Les intérêts du traitement précoce de la PR ont été rappelés, une intervention précoce étant susceptible d'en limiter le retentissement à moyen et long terme, notamment les conséquences fonctionnelles et les dégâts structuraux et probablement les coûts économiques. Dans les pays développés, la majorité des coûts imputables aux affections rhumatismales chroniques sont indirects, liés en particulier à une perte de productivité. Il est probable qu'un contrôle efficace et précoce de la PR soit susceptible de favoriser le maintien des activités professionnelles. Des études médico-économiques sont nécessaires pour évaluer à long terme et à l'échelon d'une société les bénéfices indirects des traitements et déterminer si ces derniers l'emportent sur leurs coûts.

PASCAL HILLIQUIN

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

Les résultats de l'extension en ouvert à 5 ans de l'étude PREMIER ont été présentés. L'étude PREMIER avait comparé dans sa phase initiale randomisée de 2 ans, chez 799 patients ayant une PR évoluant depuis moins de 3 ans, le MTX seul, l'adalimumab en monothérapie et l'association de ces deux traitements.

La période d'extension de 3 ans concerne 354 patients, 124 d'entre eux ayant initialement reçu l'association MTX + adalimumab, 115 le MTX et 115 l'adalimumab. La progression radiographique a été analysée par le score total de Sharp modifié. L'absence de progression a été définie par une augmentation du score total $\leq 0,5$. La progression du score total entre

l'inclusion dans l'étude PREMIER et l'analyse à 5 ans était de 2,9 dans le groupe association, 9,7 chez les patients initialement traités par MTX seul et 8,7 chez ceux ayant reçu l'adalimumab en monothérapie au cours des deux premières années.

Ces résultats montrent que l'intervention thérapeutique initialement la plus efficace, en l'occurrence l'association MTX et adalimumab dans cette population de PR récentes, se traduit également à 5 ans par un bénéfice structural. ■

Conflits d'intérêts : aucun

* Symposia satellite EULAR 12 juin 2009 - ABBOTT

Thérapeutique : découverte et innovation *

L'Eular 2009 a fourni son lot de symposia habituel et à la vue des difficultés d'accès à certaines de ces manifestations, on a pu se rendre compte que les rhumatologues étaient toujours aussi friands de ces enseignements ! Le Laboratoire Roche avait ainsi deux séances très intéressantes.

● ● ● ● ● Découverte et innovation : vers une nouvelle génération de traitement des maladies auto-immunes

L'objectif principal de cette session était de mettre en valeur le rôle central du lymphocyte B dans la pathogénie des maladies auto-immunes comme l'atteinte rénale du lupus, les vascularites à ANCA ou le syndrome de Sjögren primitif. Les mécanismes en jeu sont nombreux : présentation de l'antigène, maintien de l'activité des lymphocytes T, sécrétions de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps. Des anomalies diverses des stades de maturation du lymphocytes B ont été démontrées au cours du lupus systémique, du syndrome de Wegener ou du Sjögren. Par ailleurs, des agrégats de lymphocytes B ont pu être mis en évidence au cours de ces diverses pathologies. Enfin, une augmentation de la fréquence d'expression du CD 27

CHRISTOPHE THEPOT

Service de rhumatologie - CH Corbeil Essonnes

semble impliquée dans le lupus systémique et pourrait être un marqueur d'activité de la maladie.

Du fait de ces données physiopathologiques, il est évident que les traitements inhibant l'activité du lymphocyte B ont un intérêt potentiel. Les études disponibles sont pourtant peu nombreuses et ne permettent pas de conclure. Ainsi, dans le lupus, une étude pilote de 6 patients présentant un lupus résistant au traitement conventionnel a été rapportée en 2003 ; l'administration du rituximab en association à du cyclophosphamide a permis le contrôle des manifestations lupiques dans 5/6 cas. D'autres études de faibles effectifs retrouvent des résultats mitigés. Il faut noter par ailleurs 2 cas de décès attribuables à une Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) survenus chez des patients lupiques traités par Rituximab : le lien de causalité n'est pas établi, des LEMP ayant été décrites chez au moins une vingtaine des patients lupiques non traités par anti CD-20. Concernant les vascularites à ANCA, le traitement habituel utilise l'Endoxan et la corticothérapie à forte dose pour obtenir une rémission puis un traitement d'entretien par azathioprine ou méthotrexate : plusieurs études suggèrent une très bonne efficacité du rituximab en cas de pathologie réfractaire (jusqu'à 63% de rémission à 1 an) avec des doses répétées tous les 6 mois. Une étude

randomisée contre placebo est en cours (RAVE : Rituximab for Anca Associated Vasculitis).

Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, on rappelle qu'il n'existe aucun traitement de fond validé. Le Pr Saraux a fait un état des lieux : le rituximab semble efficace sur les critères fonctionnels comme l'asthénie et pourrait diminuer l'atteinte glandulaire (une étude contre placebo montrant un gain significatif sur le flux salivaire). L'étude TEAR, qui doit porter sur 120 patients, visant à étudier la tolérance et l'efficacité du Rituximab dans le syndrome de Sjögren primitif a été débutée il y a un an : les résultats seront riches d'enseignement.

● ● ● ● ● Comment passer des données d'études cliniques à la prise en charge pratique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ?

Il y a encore une vingtaine d'années, la PR était considérée comme une maladie devant obligatoirement progresser, avec un mauvais pronostic à long terme et pour laquelle l'efficacité des différents traitements de fond ne durait pas plus de 2 ans : l'objectif était alors de contrôler les symptômes et de limiter l'atteinte fonctionnelle.

* Symposia satellite EULAR 2009 - ROCHE

Avec le développement de nouveaux traitements biologiques et les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la PR, les études cliniques ont montré l'importance d'un diagnostic précoce avec mise en route d'un traitement adapté, mais aussi que ces nouvelles stratégies thérapeutiques peuvent réduire la progression de la maladie voire arrêter la destruction articulaire : la rémission est devenue ainsi une réalité.

Cette avancée majeure s'est appuyée sur l'utilisation de méthodes validées au cours d'essais cliniques : indice d'activité de la maladie comme le DAS 28, indice fonctionnel rempli par les patients, score radiologique. L'exemple du Tocilizumab (TCZ) illustre bien cette évolution avec par exemple l'étude LITHE qui constitue l'une des principales études pivots du programme de développement du TCZ dans la PR. Cette étude contrôlée, randomisée, en

double aveugle et contre placebo porte sur des sujets répondeurs partiels au MTX : 393 patients randomisés dans le bras MTX + placebo, 399 traités par TCZ à 4 mg/kg + MTX, et 398 par TCZ à 8 mg/kg + MTX. Les critères principaux étaient le taux de répondeurs ACR20 à la semaine 24, la progression du score total de Genant à 1 an et le score de qualité de vie HAQ à 1 an.

Pour une population avec pourtant une maladie à l'inclusion très active (DAS 28 moyen de 6,6), le taux de répondeurs ACR20 est de 55,8 % dans le bras TCZ 8 mg, 46,6 % dans le bras TCZ 4 mg versus 24,7 % dans le bras placebo ($p \leq 0,0001$). Les pourcentages de rémission DAS 28 sont respectivement de 47,2, 30,2 et 7,9. L'efficacité structurale est mise en évidence par une réduction moyenne de la progression radiographique de 74 % sur le score total de Genant et 84,5 % des patients sous 8 mg de TCZ n'ont

eu aucune progression sur le plan radiographique. Dans la pratique quotidienne, ces différents outils pour évaluer nos patients sont pourtant peu utilisés : ainsi, aux Etats-Unis, moins de 10% des médecins utilisent un questionnaire de qualité de vie et moins de 15% effectuent un décompte articulaire. Dans la mesure où la douleur reste le motif essentiel de consultation d'un malade, où l'atteinte fonctionnelle semble bien corrélée à l'activité inflammatoire de la PR et où l'état de santé général ressenti par le patient est un reflet de l'activité de sa maladie, on peut espérer utiliser à terme un score composite de ses trois variables pour déterminer les variations d'activité de la maladie en pratique quotidienne et adapter ainsi son traitement. ■

Conflicts d'intérêts : aucun

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

RéfleXions Rhumatologiques

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

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.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

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

Spondylarthropathies et rhumatisme psoriasique

ÉRIC TOUSSIROT

Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation),
service de Rhumatologie, CHU Hôpital Minjoz, Bd Fleming, Besançon

Points forts

- L'étanercept est efficace sur les talalgies rebelles des spondylarthropathies dans une étude contrôlée.
- L'infliximab est efficace sur les formes débutantes de spondylarthropathie axiale, sans sacroïllite radiologique
- La sulfasalazine et l'étanercept réduisent le risque de récurrence d'uvéïte antérieure dans la spondylarthrite ankylosante.
- Le score ASDAS se révèle un outil performant pour le suivi de l'activité des patients sous agent anti-TNF α
- Des anomalies en IRM équivalentes aux hypersignaux inflammatoires sont observés au niveau des sacroiliaques de sujets sains ou avec lombalgies autres qu'inflammatoires.

Spondylarthrite ankylosante et spondylarthropathies

Anti-TNF α

Efficacité de l'étanercept dans les talalgies inflammatoires réfractaires: étude contrôlée (Dougados M, France OP014)

Les talalgies inflammatoires sont parfois réfractaires aux traitements conventionnels y compris les injections locales. Des données sur des séries limitées suggèrent que les anti TNF α auraient une action symptomatique dans ces

situations. Cet essai randomisé a comparé l'efficacité sur 12 semaines de l'étanercept (ETA) (50 mg/sem) à celle d'un placebo (PBO) chez des patients atteints de spondylarthropathies (SpA) et présentant une talalgie rebelle aux AINS et injections locales. L'enthésopathie était documentée par imagerie (œdème calcanéen sur l'IRM). 24 patients ont participé à cet essai (12 ETA, 12 PBO). L'amélioration portant sur les paramètres évalués (douleur, évaluation globale selon le patient et WOMAC fonction) était significativement plus importante dans le groupe ETA que dans le groupe PBO, avec une réponse dès la 2^{ème} semaine (douleur, évaluation globale). Ces données confirment donc l'efficacité de l'ETA sur les enthésopathies réfractaires.

Efficacité de l'infliximab dans les formes précoces de spondylarthropathies (Barkham N, Royaume Uni, OP016)

Les agents anti-TNF α sont utilisés dans les formes certaines de spondylarthrite ankylosante (SA) et en principe, selon les recommandations actuelles internationales, ne peuvent être prescrits dans les formes débutantes de la maladie, sans sacroïllite radiologique. Dans cet essai contrôlé, a été évaluée l'efficacité de l'infliximab (IFX) (5 mg/kg) comparativement à un PBO chez des patients présentant des lombalgies

inflammatoires récentes (< 3 ans), avec sacroïllite sur l'IRM et positivité du B27. 40 patients (20 IFX, 20 PBO) ont participé à cet essai d'une durée de traitement de 12 semaines (S0, S2, S6, S12) avec un suivi sur 16 à 40 semaines. A la semaine 16, la réduction du BASDAI était plus importante dans le groupe IFX comparativement au groupe PBO et 56% des patients sous IFX étaient en rémission partielle selon l'ASAS comparativement à 13% dans le groupe PBO. Durant le suivi, 89% des patients sous PBO avaient une pathologie active (BASDAI > 4) comparativement à 60% dans le groupe IFX. Les patients ayant donc reçu une cure courte d'IFX ont donc un meilleur contrôle de l'activité de leur maladie. Ces données suggèrent donc la possibilité d'utiliser les anti-TNF α comme l'IFX dans les formes précoces de la maladie, ce qui est d'ailleurs recommandé par les directives du CRI et de la SFR.

Facteurs prédictifs de la maintenance thérapeutique aux agents anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante : données issues du registre Danois (Glintborg B, Danemark, OP165)

Le registre Danois DANBIO enregistre les données d'efficacité et de maintenance thérapeutique des anti-TNF α chez les patients atteints de

rhumatismes inflammatoires. Les données concernant 770 patients atteints de SA et traités par anti TNF α sont disponibles. La durée médiane de suivi était de 376 jours. A un an, 55% des patients avaient une réponse clinique selon les recommandations internationales (réduction du BASDAI d'au moins 2 unités). Le taux de maintenance thérapeutique était plus important chez les hommes comparativement aux femmes. Les critères identifiés comme influençant ce maintien du traitement étaient le sexe masculin, un BASDAI bas à l'inclusion ou une bonne réponse au traitement.

▶▶▶▶
Analyse de l'efficacité de la sulfasalazine et de l'étacept sur la fréquence des uvéites dans la spondylarthrite ankylosante
(Sieper J, Allemagne, OP019)

Selon les essais cliniques dans la SA, les agents anti-TNF α auraient un impact favorable sur la récurrence des uvéites. Une analyse rétrospective avait de même montré que la sulfasalazine (SLZ) réduisait la fréquence des uvéites chez les patients atteints de SA. L'effet de l'ETA sur la fréquence des uvéites a été analysée à partir des données des essais cliniques dans la SA (étude randomisées en double aveugle, études d'extension en ouvert et essai comparant l'ETA à la SLZ dans la SA). Dans les essais cliniques, la fréquence des épisodes d'uvéites était de 8,63% sous ETA et de 19,3% sous PBO. Dans l'essai comparant la SLZ à l'ETA, cette fréquence était équivalente entre les 2 bras : 10,7% pour l'ETA et 14,7% pour la SLZ. Ainsi, selon les données des essais cliniques, la fréquence des uvéites est équivalente entre les patients sous ETA et ceux sous SLZ et plus basse que celle des patients sous PBO.

▶▶▶▶
Switch des anti-TNF α dans la spondylarthrite ankylosante
(Lie E, Norvège, OP0299)

La permutation (switch) d'un anti-TNF α pour un autre, en cas d'échec du premier, est une procédure utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde. Les données concernant le switch des anti-TNF α dans la SA sont plus limitées. Les résultats du switch dans la SA ont été analysés à partir des données du registre norvégien NOR-DMARD. Parmi 435 patients atteints de SA et traités par un agent anti-TNF α , 63 ont arrêté ce premier anti-TNF α (pour insuffisance de réponse ou intolérance) et en ont débuté un second. L'efficacité de ce 2^{ème} agent anti-TNF α (évaluée selon le BASDAI ou le score ASDAS) était globalement équivalente à celle du 1^{er} agent, mais inférieure à la réponse observée chez les patients qui conservaient leur 1^{er} agent (soit ceux qui n'ont pas switché).

■ **Autres biothérapies**

▶▶▶▶
Rituximab dans la spondylarthrite ankylosante : efficacité dans les formes naïves d'agents anti-TNF α
(Song I, Allemagne, OP021)

Certains patients sont intolérants ou réfractaires aux agents anti-TNF α , posant alors la question des alternatives thérapeutiques. Le rituximab (1000 mg, J0 et J14) a été administré dans cet essai en ouvert chez des patients atteints de SA réfractaire aux AINS, avec ou sans utilisation préalable des anti-TNF α . 20 patients ont été inclus : 10 en échec des AINS, 10 en échec des anti-TNF α . Le taux de répondeur ASAS20 était de 50% chez les patients naïfs d'anti-TNF α . Une proportion plus importante de patients du groupe naïf d'anti-TNF α avait leur BASDAI amélioré de 50% (BASDAI50) comparativement au groupe ayant déjà reçu des anti-

TNF α (50% vs 0%). Ces données sont intéressantes et suggèrent que le rituximab aurait une place éventuelle dans le traitement de la SA, mais chez des patients qui n'auraient pas reçu préalablement d'anti-TNF. Ces données méritent d'être complétées par un essai contrôlé.

▶▶▶▶
Abatacept dans la spondylarthrite ankylosante
(Bernier B, Allemagne, SAT252)

3 patients (1 rhumatisme psoriasique, 1 SA et 1 SPA) qui ne répondaient pas ou étaient intolérants aux anti-TNF α ont été traités par l'abatacept (750 mg/perfusion). 2 patients (rhumatisme psoriasique et SA) ont répondu au traitement entre 4 et 6 mois, la réponse la plus soutenue étant observée chez le patient avec rhumatisme psoriasique. Il s'agit de données intéressantes, mais des résultats sur des séries plus larges et une étude contrôlée sont indispensables pour se faire une opinion de l'intérêt de ce traitement dans la SA et les SpA.

■ **Evaluation**

▶▶▶▶
Performance du score ASDAS dans la spondylarthrite ankylosante
(Van der Heijde, Pays Bas, OP0166)

Les scores ASDAS :

ASDAS CRP : 0.121 x douleur rachidienne totale + 0.11 x évaluation globale par le patient + 0,073 x douleur/gonflement périphérique + 0.058 x durée de la raideur matinale + 0.579 x Ln (CRP +1)

ASDAS VS : 0.079 x douleur rachidienne totale + 0.113 x évaluation globale par le patient + 0,086 x douleur/gonflement périphérique + 0.069 x durée de la raideur matinale + 0.293 x VS

Le score ASDAS est un nouveau score pour évaluer l'activité clinique de la SA (**Encadré**). Ses performances ont été évaluées sur une large cohorte de patients traités par adalimumab. 1250 patients en échec d'au moins 1 AINS ont participé à cet essai en ouvert sur 12 semaines. Le BASDAI à l'inclusion était > 4. Le score ASDAS CRP a été utilisé. 93% des patients ont complété cet essai à 12 semaines. Sous traitement, le BASDAI et le score ASDAS s'amélioraient. La réduction du score ASDAS était plus importante chez les répondeurs ASAS40 et rémission partielle (critères de réponse selon l'ASAS) que chez les non répondeurs. Le score ASDAS apparaît comme discriminant entre répondeurs et non répondeurs aux anti-TNF α comme l'adalimumab.

■ Imagerie

►►►►
Résolution de l'inflammation rachidienne et apparition de syndesmophytes sous anti-TNF α
(Chiochanwisawakit P, Canada, OP0167)

Les données concernant le (dé)couplage entre les processus d'inflammation et d'ossification restent actuellement débattues. L'équipe de Maksymowych à Edmonton a montré que les ossifications rachidiennes survenaient préférentiellement aux sites vertébraux sièges d'un hypersignal en IRM (hypersignal en coin vertébral), hypersignal qui régressait sous anti-TNF α . L'hypothèse d'un frein des anti-TNF α sur le système Dickkopf (inhibiteur de Wnt) a été proposée (favorisant ainsi la formation osseuse). Cette équipe a analysé l'évolution des hypersignaux en coin des vertèbres avant et après anti-TNF α avec évaluation parallèle des syndesmophytes radiologiques (rachis cervical et lombaire) sur une série de 51 patients (28 sans et 23 sous anti-TNF α), évalués à l'inclusion et après 2 ans de suivi. Sous anti-TNF α , les

nouveaux syndesmophytes apparaissaient plus fréquemment aux coins vertébraux en hypersignal à l'inclusion comparativement aux coins sans hypersignal (10% vs 1,4%). Il en était de même chez les patients sans anti-TNF α (12,5% vs 2,9%). Les nouveaux syndesmophytes se développaient plus fréquemment au niveau des coins vertébraux dont l'inflammation régressait sous anti-TNF (27%) en comparaison avec ce qui était constaté sur les coins vertébraux sans hypersignal à l'inclusion et lors du suivi (1,7%). La présence d'une inflammation en IRM est donc prédictive de la progression structurale rachidienne et la relation entre développement de syndesmophytes et résolution de l'inflammation sous anti-TNF α tend à confirmer l'hypothèse de la levée du frein sur le processus d'ossification.

►►►►
Fréquence des anomalies IRM au niveau des sacroiliaques de sujets sains ou avec lombalgies non inflammatoires
(Lambert RG, Canada, OP287)

L'IRM est une technique d'imagerie très utile pour le diagnostic de sacroiliite débutante à un stade où la radiographie est normale. Les auteurs ont exploré par IRM les sacroiliaques de divers sujets avec ou sans lombalgies inflammatoires : 187 sujets ont ainsi été explorés (IRM des sacroiliaques, séquences T1 + STIR : recherche d'un œdème sous chondral, d'érosions ou d'une ankylose) avec lecture par 5 examinateurs entraînés. Il s'agissait de 77 patients avec SA, 26 avec lombalgies non inflammatoires, 25 avec lombalgies inflammatoires (mais sans sacroiliite) et 59 sujets sains. En fonction des données d'imagerie, l'examineur se prononçait sur le diagnostic de SpA. 7,7% des sujets avec lombalgies non inflammatoires et 6,8% des sujets sains ont été considérés comme SpA. Un œdème sous chondral a été noté dans 19,2% des lombalgies non inflammatoires et 8,5% des sujets sains. Des

lésions chroniques (érosions, ankylose) était également observées dans ces deux catégories de sujets. Les auteurs concluent que des lésions (inflammatoires actives) ou chroniques (érosions et ankylose) peuvent s'observer jusqu'à 1/3 des sujets sains ou avec lombalgies inflammatoires. Ces données s'ajoutent à celles de la détection d'anomalies rachidiennes inflammatoires dans des pathologies autres que la SA.

● ● ● ● ● Rhumatisme psoriasique

►►►►
Efficacité du golimumab dans le rhumatisme psoriasique : étude GO-REVEAL
(Kavanaugh A, USA, OP 195)

L'anticorps humain golimumab (GLM) s'administre par voie SC toutes les 4 semaines. L'étude GO-REVEAL est un essai randomisé, contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité du GLM (50 mg ou 100 mg) SC toutes les 4 semaines dans le rhumatisme psoriasique. A partir de la semaine 24, tous les patients recevaient du GLM et une procédure de changement de dose était prévue (50 mg à 100 mg). Les résultats à 2 ans ont été communiqués. 405 patients ont été inclus dans cet essai. A la semaine 24, l'efficacité du GLM était supérieure à celle constatée dans le groupe PBO et cette efficacité se maintenait jusqu'à la semaine 52. Les patients qui conservaient leur dose initiale de 50 ou 100 mg maintenaient leur niveau d'efficacité jusqu'à la semaine 104 (**Tableau 1**)

	GLM 50 mg	GLM 100 mg
ACR20	78,4 %	80,9 %
Réponse DAS28 bonne et modérée	92,8%	90%
Réponse PASI 75	62%	90%

Tableau 1 : Taux de réponse ACR20, réponse DAS et PASI des patients avec rhumatisme psoriasique traité par golimumab 50 mg ou 100 mg / 4 semaines

»»»»

Utilisation à 6 mois des traitements traditionnels dans le rhumatisme psoriasique : données du registre norvégien NOR-DMARD

(Lie E, Norvège, OP 199)

Trois traitements traditionnels sont utilisés dans le rhumatisme psoriasique, bien que leur efficacité soit inférieure à celle des agents anti-TNF α : méthotrexate (MTX), sulfasalzine (SLZ) et

léflunomide (LFM). Les données des patients avec rhumatisme inflammatoire et traités par traitement traditionnel ou agent biologique son rentrés dans ce registre norvégien NOR-DMARD. L'analyse a porté sur le rhumatisme psoriasique et son traitement par ces 3 agents traditionnels. 923 traitements traditionnels ont été prescrits dans le rhumatisme psoriasique, se répartissant en 663 MTX, 152 SLZ et 108 LFM. L'efficacité à 6 mois (jugée sur le DAS28)

était globalement équivalente entre les 3 traitements, avec des différences de variation pour la vitesse de sédimentation (baisse moins importante pour le LFM). Ces données issues d'un registre montre un niveau d'efficacité équivalent entre les 3 traitements traditionnels donnés dans le rhumatisme psoriasique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Congrès

Vendredi 5 et Samedi 6 Février 2010

Sous le Parrainage de la SFR



Président : Dr Paul H. Benamou

Agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue
N° 100003 (délégation ARHS)

le programme est en page 342

Salons de l'Automobile Club de France
6, Place de la Concorde - 75008 Paris

Parking public : Place de la Concorde



Entrée gratuite - Inscription obligatoire

Inscription et Renseignements : JBH Santé - 53, rue de Turbigo - 75003 Paris

Tél : 01 44 54 33 54 • Fax : 01 44 54 33 59 • Site : www.jbhsante.fr

Carton-réponse à retourner

(sur inscription obligatoire - participation gratuite)

Docteur : Prénom :

Adresse : CP - Ville :

Tél : E.mail :

A retourner avant le 30 septembre 2009

par courrier non affranchi ou par fax (01 44 54 33 59)

Rhumatologues provinciaux : si vous l'acceptez (cochez), nous pourrions transmettre votre bulletin à nos partenaires qui inviteraient des rhumatologues à ce Congrès en vue d'une éventuelle prise en charge. Merci de noter que ceci n'équivaut pas à une promesse de prise en charge.

Participera :

Vendredi soir et Samedi

Samedi uniquement

Dîner du samedi

Accompagnant(e)

Une participation de 80 euros est demandée pour l'accompagnant(e) au Dîner (chèque à joindre au bulletin d'inscription)

Progrès dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante et du rhumatisme psoriasique*

EDOUARD PERTUISET

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

Nous avons choisi de retenir de ce symposium l'intervention de Maxime Dougados qui a résumé les progrès dans le diagnostic, l'évaluation et le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SPA) ou, pourrait-on dire, des spondylarthrites. Avant tout, il existe deux grands arguments pour effectuer un diagnostic précoce de la SPA : le retard diagnostique est actuellement de plusieurs années et constitue une source d'examen inutiles et d'un mauvais contrôle de la maladie pendant cette période ; l'efficacité des anti-TNF α est moins bonne dans les SPA ayant plus de 10 ans d'ancienneté.

Dans une majorité de cas, la SPA débute par des lombalgies (et/ou des fessalgies) inflammatoires, mode d'entrée dans la cohorte française DESIR en cours. Les modalités de définition des lombalgies inflammatoires viennent d'être définies par le groupe ASAS [1]. Il faut que soient réunis 4 des 5 critères suivants :

- amélioration avec l'exercice ;
 - douleurs nocturnes ;
 - début insidieux ;
 - début avant 40 ans ;
 - absence d'amélioration avec le repos.
- De même, les critères diagnostiques des spondylarthrites axiales viennent d'être définis et validés par le groupe ASAS sous l'impulsion de Martin Rudwaleit [2, 3]. Nous présentons au **tableau 1** ces nouveaux critères qui ont été validés sur une population de 649 patients ayant des lombalgies chroniques et âgés de moins de 45 ans

Le diagnostic est retenu dans l'un ou l'autre cas	
Sacro-iliite à l'imagerie : radiologique (critères de New York) OU sacro-iliite à IRM (signes inflammatoires) +	HLA B27 positif + Au moins deux critères de SpA
Au moins un critère de SpA	

Critères de SpA : Lombalgies inflammatoires ; Arthrites ; Enthésites (talons) ; Uvéite ; Dactylite ; Psoriasis ; Crohn/RCH ; Bonne réponse aux AINS ; Antécédent familial de SpA ; HLA B27 positif ; Augmentation de la CRP

Tableau 1 : Critères de classification de l'ASAS pour la spondylarthrite (SpA) axiale (devant une lombalgie évoluant depuis au moins 3 mois chez un sujet de moins de 45 ans)

avec une sensibilité de 82,9% et une spécificité de 84,4%. Il est fondamental d'observer que le critère sacro-iliite inflammatoire à l'IRM prend autant de valeur que celui de sacro-iliite radiologique.

Il a ensuite été souligné que l'activité des spondylarthrites (SpA) axiales sans atteinte périphérique est sous-estimée par le score BASDAI. On pourrait utiliser un score mini-BASDAI ne prenant en compte que les questions 1, 2 et 5/6. Le score BASDAI va probablement être remplacé par un nouveau score d'activité appelé ASDAS et qui prendra en compte l'inflammation biologique, avec la CRP et/ou la VS. Pour l'évaluation de la sévérité, le score BASMI est plus performant que le BASFI car moins dépendant de l'activité, traduisant mieux le caractère séquelleaire.

Sur le plan thérapeutique, Dougados a cité plusieurs travaux rapportés au cours de ce congrès montrant la nette supériorité de l'éta nercept sur la sulfasalazine (SSZ) dans la SPA et ce quel que soit le type d'atteinte : atteinte axiale, mais aussi atteinte périphérique, enthésite et uvéite. La place de la SSZ dans la stratégie thérapeutique des spondylarthropathies, déjà de plus en plus limitée avec l'arrivée des anti-TNF, nécessitera donc peut-être d'être revue. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Sieper J. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 784-8.
2. Rudwaleit M. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 770-6
3. Rudwaleit M. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 777-83

Focus sur l'ostéoporose. Epidémiologie, physiopathologie et thérapeutique

CECILE WIBAUX

Service de Rhumatologie - CHU Lille

Le domaine de l'ostéoporose a fait l'objet de nombreuses présentations lors du dernier congrès de l'EULAR, apportant des éléments nouveaux dans différents domaines, notamment épidémiologiques, physiopathologiques ainsi que thérapeutiques.



Aspects épidémiologiques

Plusieurs travaux ont porté sur la **morbidity et la mortalité après les fractures ostéoporotiques**, au premier rang desquelles les fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

L'équipe portugaise de Costa J et al s'est intéressée au devenir de 184 patients, tous âgés de plus de 65 ans, ayant été hospitalisés pour une première fracture de la hanche et ayant participé à une étude de cohorte sur les fractures ostéoporotiques en 2007. La mortalité à 1 an était étudiée^[1]. Les patients étaient de plus invités, un an après leur fracture, à remplir un questionnaire portant sur différents points, notamment socio-démographiques, thérapeutiques, sur leurs activités quotidiennes, sur leur perception de leur état de santé et leur qualité de vie. Une échelle de dépression adaptée à une population gériatrique a également été utilisée^[2]. Cette étude a confirmé l'importance de la mortalité un an après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, estimée ici à 26,8% des patients (48,3% chez les hommes et 22,2% chez les femmes),

ce qui est conforme aux autres études épidémiologiques. La majorité des décès ont eu lieu en milieu hospitalier. Cette mortalité était plus importante chez les patients ayant été alités ou qui n'avait pu remarquer dans les suites de la fracture, chez ceux qui avaient été ré-hospitalisés dans l'année suivant la fracture pour une raison quelconque et chez ceux qui étaient devenus dépendants dans les activités de la vie quotidienne. Les facteurs associés à une meilleure survie à 1 an étaient la kinésithérapie, la présence d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire, la présence d'un traitement anti-ostéoporotique et la capacité à marcher. Par ailleurs, 86% des hommes et 99% des femmes ayant survécu ont rempli les questionnaires de qualité de vie : seuls 33% des hommes et 25% des femmes ont estimé être en bonne santé 1 an après leur fracture. 50% des hommes et 42% des femmes ont évalué leur qualité de vie plus mauvaise qu'avant la fracture. Un score de dépression élevé était retrouvé chez 50% des hommes et 66% des femmes, même si très peu de patients bénéficiaient d'un traitement anti-dépresseur. Les facteurs corrélés à un score de dépression important étaient l'âge chez les femmes et le degré de dépendance.

L'équipe australienne de Fisher AA et al ont, quant à eux, tenté d'expliquer cette morbi-mortalité après les fractures

de hanche^[3]. Dans une étude prospective, les auteurs ont étudié l'influence des taux de vitamine D et de parathormone sur la mortalité, les complications cardiaques ischémiques péri-opératoires, la durée du séjour hospitalier et l'institutionnalisation, parmi une population de 284 patients, âgés de plus de 60 ans, présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La moyenne d'âge était de 82 +/- 7,5 ans. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D (25 OH vitamine D3 < 50 nmol/l) était de 80% et le taux de parathormone était élevé (parathormonémie > 6.8 pmol/l soit environ 64 pg/ml) chez 35,5% des patients. Les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire étaient en moyenne plus âgés, présentaient plus de fractures du massif trochantérien, d'hypertension artérielle, de pathologie coronarienne et d'insuffisance rénale. L'incidence de la survenue d'un décès en milieu hospitalier était significativement plus importante dans cette population (11,8% vs 0,54%, p < 0,001), de même pour l'incidence des accidents coronariens (32,7% vs 22,5%, p < 0,043), la durée de l'hospitalisation (40,2% vs 27%, p < 0,017) et le taux d'institutionnalisation (29,3% vs 15%, p = 0,019). En revanche, le taux de vitamine D n'était corrélé avec aucun de ces paramètres. Après ajustement pour l'âge et le sexe, le taux de parathormone était statistiquement associé avec la mortalité à

l'hôpital (OR=1,12 pour 1pmol/l soit 9.43 pg/ml, IC95% = 1,05-1,20, p=0,0001), les incidents coronariens (OR=1,09, IC95% = 1,03-1,15, p=0,0002), et un séjour hospitalier de plus de 20 jours (OR=1,05, IC95%=1,0-1,11, p=0,044).

Seule l'hyperparathyroïdie est apparue comme facteur indépendant corrélé à ces paramètres. Ainsi, la prise en charge préventive de toute hyperparathyroïdie secondaire pourrait améliorer la morbi-mortalité des patients âgés présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Au vu de cette mortalité importante, la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients âgés présentant une fracture de la hanche est-elle réellement rationnelle ?

C'est la question posée par une étude américaine^[4] dont le but était de comparer le risque de survenue d'une deuxième fracture avec le risque de décès dans les cinq années suivant une première fracture ostéoporotique. Les auteurs ont identifié, parmi les personnes qui ont bénéficié de l'assistance médicale pour les personnes âgées (« US Medicare ») de 1999 à 2006, celles qui ont présenté une première fracture ostéoporotique de l'extrémité supérieure du fémur, vertébrale ou du poignet entre 2000 et 2001. Le risque de survenue d'une deuxième fracture à 5 ans ainsi que le risque de décès à 5 ans ont été évalués pour différentes catégories de patients déterminées en fonction de l'âge, du sexe, de la race et des co-morbidités. De plus, le nombre de patients nécessaires à traiter pour prévenir une nouvelle fracture dans les cinq ans a été déterminé en partant du principe qu'un traitement anti-ostéoporotique réduit le risque fracturaire d'environ 30%. En ce qui concerne les résultats, le risque de survenue d'une seconde fracture à 5 ans variait de 7,2% (chez les hommes âgés de 65 à 74 ans avec une fracture du poignet) à 32% (chez les femmes de plus de 85 ans avec

une fracture vertébrale). Pour chaque groupe de patients, le risque de décès à 5 ans dépassait celui de présenter une deuxième fracture. Cependant, le nombre de patients à traiter pour prévenir une nouvelle fracture variait de 10 à 72, et les auteurs de l'étude concluaient au caractère « rentable » des traitements anti-ostéoporotiques dans cette population de personnes âgées.

Enfin, si la morbi-mortalité après les fractures de hanche semble rester stable, le nombre d'hospitalisations pour la prise en charge de fractures de hanche aux Etats-Unis a diminué chez les femmes entre 1988 et 2006^[5]. En effet, une étude a été menée à partir des données fournies par la Nationwide Inpatient Sample : 5,47 millions d'hospitalisations pour la prise en charge initiale de fractures de hanche ont été enregistrées entre 1988 et 2006 chez des patients de plus de 50 ans.

Ces hospitalisations, rapportées aux hospitalisations pour toutes causes confondues, diminuent chez les femmes ce qui semble être le reflet des stratégies thérapeutiques agressives mises en place dans l'ostéoporose ces 20 dernières années.

■ Données sur l'adhésion des patients aux traitements anti-ostéoporotiques

Une étude observationnelle française a étudié l'adhésion au traitement de femmes suivies et traitées pour une ostéoporose post-ménopausique^[6]. Plusieurs questionnaires ont été utilisés pour évaluer la satisfaction des patientes, dont un spécifique des traitements par bisphosphonates. La compliance a été évaluée par une échelle, la MMAS (Morisky Medication-taking Adherence Scale). 687 femmes ont été évaluées : les trois quarts étaient traitées par bisphosphonates,

alendronate, risédronate ou ibandronate ; 15% avaient un traitement par SERM et 10% un traitement par ranélate de strontium. Les résultats en terme de satisfaction étaient similaires pour les trois bisphosphonates. En revanche, l'évaluation de la compliance était meilleure chez les patientes traitées par ibandronate que pour les autres traitements.



Aspects physiopathologiques

■ Ostéoporose et infection par le VIH^[7]

Une densité minérale osseuse basse est fréquemment rencontrée chez les patients suivis pour une infection par le VIH, ce qui peut en partie être expliqué par les thérapies anti-rétrovirales. Une équipe bordelaise a étudié la relation entre la densité minérale osseuse et la composition corporelle chez 125 femmes infectées par le VIH, âgées en moyenne de 43+/-10 ans, dont un quart était ménopausé. Selon les critères de l'OMS, 8% des patientes étaient ostéoporotiques, 54% ostéopéniques. Le nadir des lymphocytes CD4 et l'index ASMI (index de masse musculaire au niveau des membres, correspondant au rapport entre la masse maigre des quatre membres et le poids au carré) étaient corrélés avec la densité minérale osseuse au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral. La durée de la maladie et la durée du traitement anti-rétroviral étaient négativement corrélées à la densité minérale osseuse respectivement à la hanche totale et au col fémoral. Cette relation entre la composition corporelle et la masse osseuse nous amène à envisager des stratégies préventives et thérapeutiques spécifiques de la sarcopénie pour lutter contre la perte osseuse chez ces patientes.

■ Relation entre la variation de la densité minérale osseuse et la réduction de l'incidence des fractures non vertébrales^[8]

L'objectif de cette étude américaine était de présenter de nouvelles données afin d'étayer la relation entre l'augmentation de la densité minérale osseuse sous traitement anti-résorptif et la diminution de l'incidence des fractures non vertébrales. A partir des données de sept études contrôlées, randomisées contre placebo concernant des bisphosphonates (acide zolédronique, ibandronate) et le ranélate de strontium, les auteurs ont pu déterminer qu'une augmentation de 1% de la densité minérale osseuse au rachis était associée à une réduction du risque de fractures non vertébrales de 6,5% (RR=0,935, IC 95%=0,913-0,957) et une augmentation de 1% de la densité minérale osseuse à la hanche totale était associée à une réduction du risque de fracture non vertébrale de 9,4% (RR=0,906, IC 95%=0,876-0,936). Ainsi, l'efficacité anti-fracturaire de ces traitements semble significativement liée à leur action sur la densité minérale osseuse.

● ● ● ● ● Aspects thérapeutiques

■ Tériparatide versus alendronate dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique^[9]

Une étude randomisée, multi-centrique, en double aveugle, a comparé l'efficacité de deux traitements aux mécanismes d'action opposés, le tériparatide qui est un agent anabolique osseux, et l'alendronate, qui a une action anti-résorptive, chez 427 patients présentant une ostéoporose cortisonique, définie ici par un T-score ≤ -2 ou un T-score ≤ -1 et l'existence d'un antécédent fracturaire chez des patients

recevant une posologie de corticoïdes supérieure ou égale à 5 mg d'équivalent-prednisone pendant plus de 3 mois.

A 36 mois, on observait une augmentation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire plus importante chez les patients traités par tériparatide, à la fois chez les femmes ménopausées, les femmes non ménopausées et les hommes. En ce qui concerne la hanche totale, l'augmentation de la densité minérale osseuse était plus importante chez les femmes ménopausées ou non, mais pas chez les hommes. En ce qui concerne l'incidence des fractures, 3 fractures vertébrales radiologiques ont été constatées chez les patients traités par tériparatide et 13 chez les patients traités par alendronate ; 16 fractures non vertébrales ont été constatées chez les patients recevant du tériparatide et 15 chez les patients recevant l'alendronate. La majorité des fractures concernaient des femmes ménopausées.

Ainsi, dans l'ostéoporose cortisonique, le tériparatide, comparativement à l'alendronate, permet une augmentation significativement plus importante de la densité minérale osseuse à la hanche et au rachis lombaire chez les femmes, et notamment chez les femmes ménopausées dont le risque fracturaire est majeur. Chez les hommes, cette différence n'est significative que pour le rachis lombaire.

■ Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité du dénosumab^[10]

Le dénosumab est un anticorps anti-RANK ligand entièrement humanisé, qui agit sur les ostéoclastes et inhibe la résorption osseuse par un mécanisme différent de celui des bisphosphonates. Les résultats de deux études de phase 3 concernant l'efficacité du dénosumab ont été présentés lors du dernier congrès de l'EULAR. D'une part, l'étude DECIDE a porté sur des femmes ménopausées (n=1189) qui avaient un

T-score ≤ -2.0 à la hanche totale ou au rachis lombaire. D'autre part, l'étude STAND (n=504) a porté sur les femmes âgées de plus de 55 ans, ménopausées, qui avaient un T-score ≤ -2.0 et ≥ -4.0 et qui avaient été traitées auparavant par de l'alendronate pendant au moins 6 mois (médiane de la durée de traitement chez ces patientes = 36 mois). Les patientes recevaient soit 60 mg de dénosumab en injection sous-cutanée tous les six mois, soit de l'alendronate en prise hebdomadaire. Dans les deux études, à 12 mois, on observait une augmentation significativement plus importante de la densité minérale osseuse au rachis lombaire et à la hanche chez les patientes qui recevaient un traitement par dénosumab par rapport à celles qui recevaient de l'alendronate. De même, on observait une diminution plus importante des marqueurs de la résorption osseuse chez les patientes qui recevaient le dénosumab. Dans l'étude STAND, les taux des marqueurs de la résorption osseuse restaient stables chez les patientes qui continuaient de recevoir l'alendronate, mais diminuaient chez celles qui recevaient le dénosumab en relais de l'alendronate.

Le dénosumab apparaît donc comme un puissant inhibiteur de la résorption osseuse même chez les patientes qui ont déjà reçu un traitement par bisphosphonate, et permet une augmentation significativement plus importante de la densité minérale osseuse à 12 mois comparativement à l'alendronate.

■ Bisphosphonates et risque de fibrillation auriculaire^[11]

Une méta-analyse concernant la survenue de fibrillation auriculaire chez les patients traités par bisphosphonate a été présentée, à partir des résultats de trois études observationnelles (plus de 18000 patients traités et 107000 témoins), de quatre essais contrôlés randomisés (8150 patients traités et

8130 témoins). En combinant les données des études observationnelles, les auteurs ont rapportés un sur-risque de survenue de fibrillation auriculaire chez les patients recevant un traitement par bisphosphonate (RR= 1,197, IC 95% : 1,103-1,299). Il n'y avait pas de différence concernant les différentes molécules analysées. En revanche, les données des essais contrôlés

randomisés ne montraient pas de sur-risque global de survenue de fibrillation auriculaire (RR=1,190, IC 95% : 0,973-1,455) ou de risque de fibrillation auriculaire sévère (RR=1,565, IC 95% : 0,918-2,667). Les auteurs précisait par ailleurs que ces essais randomisés étaient peu puissants pour détecter les effets indésirables rares.

Ainsi, il semble exister un risque plus important, quoique faible, de survenue de fibrillation auriculaire sous bisphosphonate. Les mécanismes de la survenue de ces fibrillations auriculaires restent à ce jour, inconnus. La vigilance pour le prescripteur reste donc de mise. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] SAT-0373: Prognosis after a hip fracture. A prospective cohort study in a portuguese population
- [2] FRI-0428 Low health quality perception and depression after an osteoporotic hip fracture in the elderly
- [3] FRI-0403 Elevated serum PTH level is a strong independant predictor of poor outcomes in older patients with osteoporotic hip fracture
- [4] OP-0222 Is withholding osteoporosis medication after fracture sometimes rational? A comparison of the risk for recurrent fracture versus death
- [5] OP0219 A new frontier in the war on osteoporosis: US hospitalizations for osteoporotic hip fractures have decreased only in women and not in men
- [6] FRI0419 Satisfaction and compliance of women with osteoporosis treatments
- [7] FRI0408 Bone mineral density in HIV infected women: relationship to body composition
- [8] OP-0224 The relationship between change in bone density and reductions in incidence of nonvertebral fractures during treatment with antiresorptive agents: an update
- [9] OP-0220 Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis in men, and premenopausal and postmenopausal women
- [10] OP-0218 Comparison of changes in bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women treated with denosumab or alendronate: results from 2 randomized phase 3 trials
- [11] FRI0404 Bisphosphonate and atrial fibrillation: meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials

Actualités du ranelate de strontium à l'EULAR

L'accent a été mis à Copenhague sur la qualité osseuse et ses différents paramètres comme la microarchitecture osseuse.

« Ces nouveaux enseignements sur la microarchitecture osseuse aident à comprendre davantage la physiopathologie de l'ostéoporose et à améliorer son diagnostic et sa prise en charge » a déclaré le Pr Maria Luisa Brandi (Italie). Pour la première fois, une étude a comparé les effets de 2 traitements antiostéoporotiques sur la microarchitecture osseuse grâce à la technique de tomographie à haute résolution (HR-pQCT, Scanco Médical).

88 femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 64 ans ont été incluses dans cette étude et ont été traitées soit par ranelate de strontium (2g/jour), soit par un antirésorbeur pur, l'alendronate (70mg/semaine) pendant 2 ans.

L'analyse intermédiaire préplanifiée à 1 an montre que le ranelate de strontium (Protelos) augmente significativement la masse osseuse trabéculaire (BV/TV, $p=0,002$) et l'épaisseur corticale (CTh, $p=0,002$) alors que l'alendronate n'a aucun effet. Les effets bénéfiques de Protelos apparaissent rapidement, dès le 3e mois de traitement.

Seul médicament qui rééquilibre le métabolisme osseux en faveur de la formation, il a démontré son champ

d'efficacité antifracturaire dans les études pivots SOTI et TROPOS (près de 7 000 patientes incluses), tant au niveau des sites à prédominance trabéculaire qu'à prédominance corticale (hanche en particulier).

Le Pr Serge Ferrari (Suisse) a par ailleurs présenté les résultats de l'extension en ouvert des études SOTI et TROPOS sur 8 ans. Il s'avère que les incidences cumulées des fractures vertébrales et non vertébrales sur les 3 dernières années de suivi sont similaires à celles constatées sur les 3 premières années (différences non significatives). Ce produit maintient donc son efficacité à long terme alors même que le risque des patientes est augmenté avec l'âge.

Infections - actualités

EDOUARD PERTUISET

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise



De l'utilité ou non de la recherche d'une hépatite virale devant une polyarthrite récente

La recherche d'une hépatite C est classique devant une polyarthrite récente. De même, en serait-il pour l'hépatite B. Mais ces recherches sont-elles réellement utiles aujourd'hui ? Cette question a été posée dans le cadre de la cohorte française ESPOIR où ont été inclus 813 patients atteints d'une polyarthrite évoluant depuis moins de six mois, ayant des critères de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou des critères de risque de développer une PR. 808 patients ont eu une recherche de l'antigène HBs et des anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC) [Guennoc X. FRI0155]. Le poster présenté diffère légèrement de l'abstract. La recherche de l'antigène HBs était positive chez 7 patients, mais n'a pu être confirmée que chez un seul patient (0,12%) car les autres n'ont pas eu de test de confirmation (prélèvement inadéquat). Chez ce patient, la positivité de l'antigène HBs était connue antérieurement. La présence confirmée d'anticorps anti-VHC a été observée et confirmée chez 7 patients (0,86%). Les transaminases étaient normales chez 5 des 7 patients. Chez 4 de ces 7 patients, cette positivité était connue auparavant. Certains patients avaient été transfusés. Deux des 7 patients étaient des immigrants provenant de zones de forte prévalence du VHC (Togo, Vietnam). Les auteurs notent que la prévalence d'infections

par le VHB et le VHC dans cette population ne semble pas différente de celle observée dans la population générale. S'ils concluent que la recherche systématique des hépatites virales semble inutile pour le diagnostic (à réserver aux patients ayant des facteurs de risque ou des anomalies des transaminases), ils rappellent qu'elle est nécessaire avant la mise sous méthotrexate (MTX) et recommandée avant la mise sous biothérapie. A ces conclusions, nous ferons deux commentaires :

- > les patients inclus dans la cohorte ESPOIR ne sont peut-être pas représentatifs de l'ensemble des polyarthrites récentes dans la mesure où le diagnostic de PR était certain, probable ou « à risque ». Dans ce cas, la non réalisation de ces tests peut poser problème dans les formes débutantes non spécifiques.
- > le MTX constituant le traitement de référence de la PR mais aussi des polyarthrites à risque de développer une PR, la non réalisation de ces tests pose problème dans toute situation où une corticothérapie prolongée et/ou un traitement par MTX devront être débutés.

Si cette bonne habitude du clinicien ne doit probablement pas être abandonnée, les auteurs ont le mérite de soulever une question qui nécessiterait d'être analysée à nouveau sur une population moins sélectionnée. En effet, la rentabilité de ces recherches est probablement faible actuellement ; peut-être ses indications précises doivent-elles être revues, en tenant compte des facteurs de risque.



Risque infectieux chez les patients traités ou ayant été traités par rituximab

Les données du registre français AIR concernant les patients traités dans la « vraie vie » par rituximab commencent à être disponibles [Gottenberg J. FRI 0258]. Les résultats du poster étaient actualisés par rapport à ceux de l'abstract. On dispose des données de suivi correspondant à 1.690 patients-années. Le taux d'infections sévères est de 4,9 pour 100 patients/an. Contrairement à la conclusion de l'abstract, ce taux est peu différent de celui observé dans les essais thérapeutiques où il est de 4,26 pour 100 patients/an [van Vollenhoven RF. OP-0026]. On observe les infections sévères suivantes : broncho-pulmonaires, articulaires, de la peau et des tissus sous-cutanés, urinaires, digestives. Des médecins internistes allemands [Saech J. FRI 0260] ont analysé les dossiers de 13 patients atteints de PR, traités par une ou plusieurs cures de rituximab, et ayant eu au total 18 interventions chirurgicales (chirurgie orthopédique 14 fois). Le délai entre la dernière cure de rituximab et l'intervention chirurgicale était de 6 ± 4 mois. Au moment de la chirurgie, la quasi-totalité des patients était encore en état de déplétion lymphocytaire. Il n'a pas été observé chez ces patients d'infection sévère post-opératoire et les suites opératoires ont été similaires à celles observées dans ce type de

population traitée par corticothérapie (une infection urinaire, une infection des parties molles, 3 retards de cicatrisation).

Genovese et al. [Genovese MC. SAT 0097] ont rapporté le risque d'infection sévère chez 216 patients ayant eu, après au moins une cure de rituximab, une autre biothérapie : anti-TNF chez 178 patients, abatacept chez 31 patients, anakinra chez 9 patients. Environ 35% de ces patients ont reçu leur nouvelle biothérapie dans les six mois après la dernière cure de rituximab. Le taux d'infection sévère est de 5,73 pour 100 patients/an avant la nouvelle biothérapie et de 5,36 pour 100 patients/an après le début de la nouvelle biothérapie. Le délai moyen entre le début de la nouvelle biothérapie et la survenue d'une infection sévère est de 6 mois. Il n'y a pas eu ni infection opportuniste, ni infection fatale.

● ● ● ● ● Histoplasme et polyarthrite rhumatoïde : l'expérience de la Mayo Clinic

Le 4 septembre 2008, la FDA a mis en garde les cliniciens sur le risque d'histoplasme systémique chez les patients traités par anti-TNF et sur les difficultés diagnostiques possibles (notion déjà connue). L'histoplasme est une mycose due à *Histoplasma*

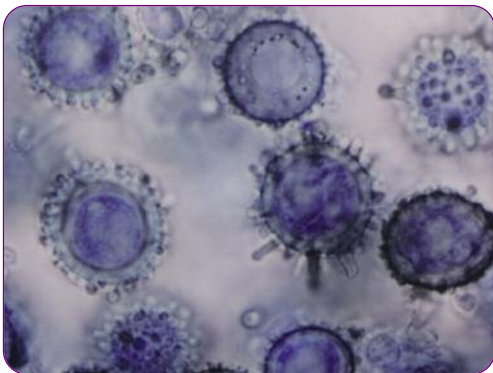


Figure 1 : Spores d'*Histoplasma capsulatum*

capsulatum. Cette infection fongique est retrouvée sur le continent Américain (certaines zones des USA, Amérique centrale, Amérique du sud, Guyane), aux Caraïbes, mais aussi en Afrique, en Asie et en Nouvelle Calédonie. En France métropolitaine, on n'observe que des cas d'importation. La contamination est aérienne par des spores très résistantes provenant de filaments persistant dans le sol et ayant pour origine des déjections d'oiseaux et de chauve-souris. La forme systémique de l'histoplasme prédomine dans le poumon où elle est responsable de nodules ou d'infiltrats. Les formes sévères d'histoplasme sont favorisées par les déficits immunitaires quelle que soit leur cause. Dans la série de la Mayo Clinic, 59% des patients atteints d'histoplasme systémique étaient immunodéprimés [Assi MA. *Medicine* 2007 ; 86 : 162-9]. Les médecins de la Mayo Clinic ont présenté au congrès européen leur expérience à partir de 19 patients atteints de PR et ayant développé une histoplasme au cours de la période 1998-2007. Les principaux signes étaient la fièvre, les signes respiratoires et digestifs. Le diagnostic repose sur la sérologie, la mise en évidence de *Histoplasma capsulatum* sur des prélèvements (figure 1) ou de l'antigène spécifique dans les urines. Parmi ces 19 patients VIH négatifs, les traitements de la PR étaient : méthotrexate dans 84% des cas, corticoïdes dans 74% des cas, anti-TNF dans 58% des cas (adalimumab n = 5 ; infliximab n = 4 ; étanercept n = 2), léflunomide dans 21% des cas. Les deux cas sous étanercept (qui semble moins souvent en cause que les anticorps monoclonaux) sont survenus dans les 3 premiers mois de traitement, alors que l'infection peut être précoce ou tardive sous anticorps monoclonal. Le traitement curatif de l'histoplasme qui est le plus utilisé est l'itraconazole (l'amphotéricine B est réservée aux formes les plus sévères) et la durée du traitement est de plusieurs mois, parfois plus d'un an. L'anti-TNF a été arrêté

chez les 11 patients traités. La reprise d'un anti-TNF ne peut être envisagée qu'à distance d'un traitement curatif complet de l'histoplasme. Le rhumatologue français doit être averti de ce risque, aussi bien pour les patients résidents dans les caraïbes que pour les voyageurs, qui sont de plus en plus nombreux sous anti-TNF, que ce traitement soit donné pour une PR ou une spondylarthropathie.

● ● ● ● ● Utilisation décevante de la PCR pour l'identification des bactéries responsables des arthrites septiques

On peut utiliser, pour identifier par PCR la présence d'une bactérie dans un produit biologique, une technique d'identification de l'ARN 16s ribosomal, après extraction et amplification de l'ADN bactérien en ciblant le gène rrs qui code pour l'ARN ribosomal 16s des bactéries (SSU-rDNA) à l'aide d'une amorce universelle. L'équipe de Rennes [David C. SAT 0432] a mené une étude prospective dans 40 cas de monoarthrite ou d'oligoarthrite aiguë dont 17 se sont avérés être d'origine septique par la culture du liquide synovial, ou les hémocultures ou la recherche par PCR. Mais la PCR dans le liquide synovial n'a été positive que chez 5 de ces 17 patients, dont 4 avaient une arthrite septique à Gram négatif et un seul à Gram positif (*streptococcus agalactiae*). Les auteurs ont observé de nombreuses discordances entre les résultats des cultures usuelles et ceux de la PCR qui ne met pas en évidence la plupart des cocci Gram positif. Diverses explications sont proposées, liées à la technique, au faible inoculum ou à des inhibiteurs dans le liquide synovial. De nouvelles études sont nécessaires pour définir la place de la PCR dans le diagnostic des arthrites septiques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Arthrose : panorama 2009

PASCAL RICHELTE

Université Paris 7, UFR médicale, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Fédération de Rhumatologie, France.

Injections intra articulaires de bisphosphonate dans la gonarthrose

(FRI-0384)

L'objectif de cette étude italienne était d'évaluer l'efficacité symptomatique d'injections intra articulaires (IA) répétées d'un bisphosphonate chez des patients ayant une gonarthrose. Plusieurs études ont déjà été conduites avec des bisphosphonates oraux dans la gonarthrose, avec des résultats décevants. Compte tenu de la faible absorption digestive des bisphosphonates, et de leur captation rapide par le tissu osseux, ces auteurs ont émis l'hypothèse que la voie d'administration intra articulaire était plus appropriée pour tester leur éventuelle efficacité dans la gonarthrose.

Il s'agissait d'un essai randomisé en 5 bras parallèles, dans lequel les patients recevaient des injections IA de clodronate (0,5 mg, 1 mg, ou 2 mg par semaine pendant 4 semaines, ou 1 mg deux fois par semaine pendant deux semaines), ou 4 injections hebdomadaires d'un acide hyaluronique (AH). Pour être inclus, les patients devaient présenter une gonarthrose stade 2-3 de Kellgren-Lawrence, être âgés de 50-75 ans, et présenter un niveau de douleur d'au moins 40 mm sur une EVA (0-100 mm). Les cent quarante cinq patients randomisés dans un des 5 bras

constituaient la population en intention de traitement. Les variables recueillies étaient entre autres la douleur au repos, à la marche et l'indice de Lequesne. Toutes les variables évaluées s'amélioreraient significativement dans chacun des groupes, dès la première semaine, et ce jusqu'à la cinquième semaine suivant la première injection. En revanche, aucune différence inter groupe n'était mise en évidence, et en particulier, aucun effet dose du clodronate n'était démontré dans cet essai (Figure 1).

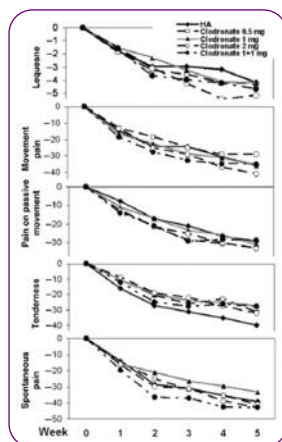


Figure 1

Par ailleurs, la tolérance au traitement était médiocre dans le bras ayant reçu la dose la plus élevée de clodronate (2 mg) car 20% des patients rapportaient des brûlures au décours des injections intra articulaires.

Les conclusions que l'on peut tirer de cette étude sont limitées en l'absence de groupe contrôle placebo. Par ailleurs, l'amélioration importante de la douleur et de l'indice de Lequesne dès les premières injections intra articulaires sont inhabituelles dans ce type d'essai.

Corrélation entre les concentrations synoviales d'adiponectine et la synovite objectivée en IRM au cours de la gonarthrose

(OP-0211)

La mise en évidence *in vitro* du rôle délétère sur le cartilage de certaines adipokines (leptine, adiponectine, résistine, visfatine) produites par le tissu adipeux pourrait être une explication aux liens existants entre arthrose et obésité. Il a récemment été démontré que l'adiponectine était aussi produite par les différents tissus d'une articulation arthrosique: membrane synoviale, ostéophytes, cartilage, et graisse de Hoffa.

Les objectifs de cette étude danoise étaient :

- de comparer les taux plasmatiques et synoviaux des trois isoformes de l'adiponectine chez 23 patients souffrant d'une arthrose du genou modérée à sévère ;

- de rechercher une corrélation entre ces valeurs et celles des paramètres cliniques (douleur et gêne fonctionnelle) ;
- de rechercher une corrélation entre ces valeurs et les données fournies par une IRM du genou (synovite, épanchement artriculaire, œdème de l'os sous-chondral). Les patients inclus dans l'étude remplissaient les critères de l'ACR d'arthrose primitive du genou.

Les résultats de cette étude indiquent que les concentrations plasmatiques d'adiponectine étaient significativement plus élevées par comparaison aux taux synoviaux ($p < 0,001$). Les taux synoviaux des trois isoformes d'adiponectine étaient corrélés au degré de synovite objectivée en IRM, et les taux de l'isoforme ayant le plus bas poids moléculaire corrôlaient avec la présence d'un épanchement artriculaire (**Tableau 1**). En revanche, aucune corrélation n'était mise en évidence avec les données cliniques.

Les résultats de cette étude suggèrent donc un lien entre synovite et concentration synoviale d'adiponectine au cours de la gonarthrose.

● ● ● ● ●

COMET-1 : étude de l'efficacité symptomatique d'une association prednisolone/ dipyridamole chez des patients ayant une gonarthrose (OP-0212)

Le CRX-102 associe une très faible dose de prednisolone (2,7 mg/j) à du dipyridamole, anti agrégant plaquettaire, qui présente *in vitro* une synergie anti-inflammatoire avec les glucocorticoïdes, sans amplifier leurs effets secondaires. L'étude COMET-1 est une étude randomisée en bras parallèles qui a comparé 3 dosages de CRX-102 (2,7 mg de prednisolone et 90, 180 ou 360 mg de dipyridamole) à la prednisolone seule (2,7 mg) et au placebo. Cette étude de phase 2, en double aveugle, a inclus 279 sujets souffrant de gonarthrose, et a été menée durant 14 semaines.

La diminution moyenne du WOMAC douleur et du WOMAC fonction au 98ème jour dans le groupe CRx-102 forte dose, était respectivement de 30,4 mm et de 37,2 mm. Ces améliorations étaient significativement supérieures à celles observées dans les bras placebo et prednisolone seule. La tolérance au CRx-102 était globalement bonne. L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté était des céphalées, à l'origine de 4% de sortie d'étude, avec une distribution équivalente dans tous les bras de l'essai ayant un traitement actif, y compris celui avec la prednisolone seule.

Le CRx-102 pourrait devenir une alternative aux AINS chez les patients souffrant de gonarthrose pour atténuer les symptômes douloureux.

● ● ● ● ●

Quel régime hypocalorique pour les patients obèses ayant une gonarthrose symptomatique ? (THU-0340)

Deux études randomisées ont précédemment démontré qu'une perte de poids pouvait réduire la douleur et améliorer la fonction articulaire chez des patients obèses ayant une gonarthrose. L'objectif de cet essai pragmatique était de comparer l'efficacité de deux régimes alimentaires (415 kcal/j versus 810 kcal/j) sur la perte de poids et les symptômes chez des patients obèses souffrant d'une gonarthrose. Les participants à cet essai devaient avoir plus de 50 ans, être obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) et avoir une gonarthrose définie selon les critères ACR.

Au total, 192 patients (âge moyen: 62,5 +/-6,4 ans; IMC: 37.3+/-4.8 kg/m², 81% de femmes), ont été randomisés de façon à recevoir l'un des deux régimes, et ont été suivis durant 16 semaines. Le critère d'évaluation dans cette étude était le pourcentage de répondeurs OMERACT-OARSI.

La perte de poids dans les deux bras de l'étude était $>12\%$ à 16 semaines, et 71% des patients perdaient plus de 10% de leur poids initial. En fin d'étude, le pourcentage de répondeurs était respectivement de 61.5% et 65.6% dans les bras 415 kcal/j et 810 kcal/j.

Les résultats de cette étude suggèrent donc que les deux types de régimes sont tout aussi efficaces pour réduire les symptômes chez des patients ayant une gonarthrose. Il paraît donc raisonnable de préférer le régime le moins drastique, afin d'augmenter l'adhérence des patients à ce type de régime.

	Synovite	Epanchement	Oedème osseux
Adiponectine totale	0,52 (p 0,02)	ns	ns
HPM	0,48 (p 0,02)	ns	ns
MPM	0,46 (p 0,03)	ns	ns
BPM	0,48 (p 0,02)	0,45 (p 0,03)	ns

Tableau 1 :

HPM : haut poids moléculaire ;
MPM : poids moléculaire intermédiaire ;
BPM : bas poids moléculaire.



Prévalence de l'arthrose radiographique chez les patients de plus de 90 ans

(SAT0227)

Les grandes études épidémiologiques sur échantillon de population ont démontré que la prévalence de l'arthrose radiographique augmente linéairement avec l'âge dans les deux sexes jusqu'à environ 75 ans, puis cesse de croître voire diminue jusqu'à 80 ans. En revanche, peu d'études ont déterminé la prévalence de l'arthrose chez les sujets de plus de 90 ans.

Parmi les 291 patients inclus dans la cohorte de Leiden et âgés de plus de 90 ans, 84 ont bénéficié de radiographies des mains, des hanches et des genoux. Le diagnostic d'arthrose était retenu dès lors qu'un des sites articulaires radiographiés présentait des lésions de grade 2 de Kellgren-Lawrence.

La moyenne d'âge des patients était de 90,4 ans, et 67,1% des sujets étaient des femmes. Dans ce groupe de patients, 9,8% étaient indemnes de signes radiographiques d'arthrose, tous sites confondus. L'arthrose digitale, la gonarthrose et la coxarthrose étaient absentes chez 29,3%, 51,2% et 63,4% de ces patients.



Une sécrétion innée basse de cytokines pro inflammatoires protégerait de l'arthrose

(OP-0216)

Il a été précédemment démontré que le niveau de sécrétion innée *ex vivo* de différentes cytokines pro inflammatoires était significativement corrélé à l'incidence de l'arthrose. L'objectif de cette étude était de comparer les taux de sécrétion de cytokines pro inflammatoires chez 82 sujets de plus de 90

ans ayant (n=13) ou non (n=69) une arthrose radiographique des mains, des genoux ou des hanches. Après stimulation du sang total par du LPS (10 ng/ml), les concentrations d'IL-1 β , d'IL-6, de TNF- α , d'IL-1 Ra et d'IL-10 étaient déterminées par Elisa dans les différents surnageants.

Les patients ayant les taux de sécrétions d'IL-1 β et d'IL-6 dans les tertiles les plus bas avaient un risque relatif de ne pas avoir d'arthrose respectivement 11 fois et 7 fois plus important (OR=11,2; IC95%: 1,1-115,9 et OR=6.7; IC95% : 1,1-41,2) par comparaison à ceux ayant les taux de sécrétions dans les tertiles les plus haut. En revanche, les taux de TNF- α , d'IL-1 Ra et d'IL-10 ne différaient pas entre les deux groupes de patients.

Les résultats de cette étude suggèrent donc que des sécrétions innées basses d'IL-1 β et d'IL-6 pourraient être des facteurs protecteurs de l'arthrose. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Une pathogénie sans doute proche !

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes

Le tabagisme est un facteur aggravant commun à la polyarthrite rhumatoïde (PR) et aux parodontites, mais ces 2 pathologies partagent bien d'autres mécanismes pathogéniques, au point que certains auteurs ont émis l'hypothèse que de mêmes défauts de la réponse immune à l'égard de certaines bactéries de la sphère bucco-dentaire (dont surtout *Porphyromonas gingivalis*) pourraient être des co-facteurs partagés par de nombreuses parodontites et la PR. L'association préférentielle entre ces 2 pathologies a été développée au chapitre précédent.

Hyperangiogenèse

La comparaison de 39 sujets sains et de 30 patients atteints de PR et indemnes de diabète et d'HTA a d'abord confirmé la présence, comme dans les synovites rhumatoïdes, d'une **hyperplasie capillaire** dans les gencives des parodontites, non corrélée au statut sérologique des patients⁽¹⁾. Cette hyperangiogenèse résulte de la persistance d'une inflammation locale induite dans les parodontites par la présence de très nombreux germes. Elle facilite l'afflux de cellules de la réponse immune, mais aussi une prolifération des cellules épithéliales (comme pour le pannus rhumatoïde) qui peut aller jusqu'à une franche **hypertrophie gingivale** (Figure 1).

Afflux de cellules des réponses immunes innée et adaptative

Les **polynucléaires neutrophiles** sont les cellules immunes de la réponse innée les plus représentées au site des gingivites⁽²⁾, comme dans les liquides synoviaux. Ils y sont attirés par l'IL-8 et diverses chémokines.

Toutefois, d'autres cellules de la réponse adaptative jouent un rôle encore plus important dans la survenue de l'alvéolyse, dont les **macrophages**⁽³⁾ qui, en excès dans ces tissus et en libérant de nombreuses cytokines, favorisent l'hyperplasie des vaisseaux (saignement des gencives) et l'afflux des autres cellules immunes.

Les **cellules dendritiques**, notamment celles stimulées par *Porphyromonas gingivalis*⁽⁴⁾, activent les lymphocytes, notamment de type Th2⁽⁵⁻⁶⁾, ce qui entretient un **excès de réponse B**⁽³⁾. On retrouve de ce fait de fortes concentrations d'IgA, d'IgG et d'IgM sous l'épithélium gingival dans les périodontites⁽⁷⁾. Ces anticorps contribuent certes à contrôler la pullulation microbienne en neutralisant, opsonisant ou activant le complément, mais l'excès de réaction immune B pourrait aussi avoir des effets pervers sur les tissus du parodonte et faciliter directement ou indirectement l'alvéolyse (cf infra), de

la même manière sans doute que l'excès de réponse B peut aussi favoriser la survenue des érosions dans les PR.

Rôle des cytokines : rôle aggravant de l'IL-1 et dual de l'IL-17. rôle du TNF α encore à explorer

Plusieurs études suggèrent une sécrétion accrue d'IL-1 et d'inhibiteur de l'IL-1 (IL1-Ra) dans les parodontites. Il semble exister une nette corrélation entre les taux d'**IL-1 β** dans les liquides crévicaux et la sévérité des parodontites⁽⁸⁾. Toutefois, ces données n'ont pas toujours été retrouvées⁽⁹⁾, y compris



Figure 1 : Hypertrophie gingivale.

dans les parodontites associées aux PR ⁽¹⁰⁾, car les taux d'IL-1 β dans les liquides crévicaux (au sein des poches parodontales) ne sont élevés que dans les sites actifs et ne le sont pas dans les sites inactifs ($p < 0.05$) ⁽³⁾.

Une étude ⁽¹¹⁾ menée chez 86 patients danois âgés de moins de 35 ans et atteints de périodontite localisée ($n = 18$) ou généralisée ($n = 27$), d'arthrite juvénile ($n = 18$) ou de PR ($n = 23$) et chez 25 sujets sains, a aussi mis en évidence des taux sériques de TNF α et d'IL-1-Ra plus élevés dans la PR, les arthrites juvéniles et les formes généralisées de parodontite que chez les témoins.

D'autres auteurs ⁽¹²⁾ ont également observé une élévation des taux sanguins d'IL-1 et d'IL-18 chez 38 malades souffrant d'une arthrite juvénile et d'une parodontite. Des études pilotes de génétique avaient de plus suggéré que des polymorphismes de l'IL-1 peuvent favoriser la survenue des parodontites.

Cependant, une étude récente ⁽¹³⁾ de 100 cas de périodontite sévère isolée (sans PR), 100 PR (dont 86% avec périodontite) et 100 témoins sains, n'a pas permis de confirmer une prévalence accrue de ces polymorphismes de l'IL-1, et le rôle d'autres cytokines doit aussi être discuté.

Une carence relative en IL-4 et IL-10 a par exemple été observée dans les liquides crévicaux en comparant 17 PR, 17 contrôles et 17 parodontites, les taux dans les PR étant d'autant plus bas que les patients présentaient aussi une parodontite ⁽¹⁴⁾.

La comparaison de 16 patients et 8 contrôles a objectivé une augmentation (45.9 versus 35.6 pg, $p = 0.005$) du taux d'IL-17 dans les liquides crévicaux des poches parodontales au cours de la PR ⁽¹⁵⁾. Comme l'IL-17 favorise l'ostéoclastogénèse dans la PR, on pourrait supposer que cet excès d'IL-17

contribue aussi à l'alvéolyse des parodontites.

Toutefois, il est apparu ⁽¹⁶⁾ que des souris déficientes en IL-17RA développent en présence de certains germes tels que *Porphyromonas gingivalis* une parodontopathie non pas moins sévère, mais au contraire plus sévère. Ceci n'est pas très étonnant, car l'IL-17 joue un rôle décisif dans la défense contre les pathogènes extra-cellulaires. **Son rôle dans les parodontites pourrait donc être dual** : nécessaire au bon contrôle des germes, mais avec le risque, en cas de sécrétion trop importante, d'une alvéolyse.

● ● ● ● ● Déséquilibre de la balance RANK-RANKL/OPG

L'étude des liquides crévicaux de sujets sains ($n = 21$), de gingivites ($n = 22$), de périodontites chroniques ($n = 28$), de périodontites agressives généralisées ($n = 25$) et de périodontites chroniques sous immunosuppresseur ($n = 11$) a permis de montrer que **l'élévation de RANK est le propre des parodontites**, car elle n'est notée ni chez les sujets sains, ni dans les gingivites ⁽¹⁷⁾.

La concentration de RANKL est également accrue dans les tissus gingivaux de patients souffrant de périodontite ⁽¹⁸⁾. La sur-expression de RANKL et d'OPG (ostéoprotégérine) est partiellement corrélée à la sévérité de la parodontopathie, et celle de RANKL au taux d'IL-6 ⁽¹⁹⁾.

Cependant, la corrélation la plus nette concerne le ratio RANKL/OPG, qui croît avec la sévérité de la parodontite ⁽¹⁷⁾.

Dans la plupart des modèles murins de parodontite, l'expression de RANK-L semble surtout le fait des cellules T ⁽²⁰⁾. Toutefois des lymphocytes B gingivaux peuvent aussi exprimer à leur surface

de grandes quantités de RANKL qui pourraient suffire à induire une résorption osseuse.

En effet, dans un autre modèle murin de parodontite induite par *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, ce sont les clones B spécifiques de ce germe qui expriment le plus de RANKL à leur surface et induisent le plus de résorption osseuse, l'effet étant antagonisé par l'OPG ⁽²¹⁾.

De même, chez l'homme, alors que seulement 20% des lymphocytes B et T des sujets normaux expriment RANKL dans les gencives, 50% des cellules T et jusqu'à 90% des cellules B expriment RANKL dans les gencives des malades atteints de parodontite ⁽¹⁸⁾.

Il pourrait donc être intéressant d'étudier aussi l'incidence des traitements par rituximab sur l'évolution des parodontites.

Certains germes de la flore buccodentaire pourraient être plus à même de stimuler l'expression de RANK-L par les lymphocytes B et T des patients : notamment *Porphyromonas gingivalis*, dont le nombre est corrélé avec le taux de RANKL dans une étude ⁽²²⁾ menée chez 15 patients présentant une périodontite et 15 sujets sains, d'autant que ce germe n'induit pas d'élévation de l'OPG.

Une autre étude ⁽²³⁾ a confirmé que l'addition de *Porphyromonas gingivalis* régule à la hausse le ratio RANKL/OPG dans les cultures de fibroblastes gingivaux et de ligaments périodontaux. Une séquence protéique de type Arg-gingipaine pourrait être impliquée dans la synthèse de RANKL, car les souches de *Porphyromonas gingivalis* porteuses d'une mutation de type Lys-gingipain n'induisent pas d'élévation de RANKL ⁽²³⁾.

Les traitements immunosuppresseurs classiques semblent plus augmenter le taux d'OPG qu'ils n'abaissent

l'expression de RANKL⁽¹⁷⁾, ce qui pourrait freiner la progression des parodontites. Il pourrait en être de même pour les anti-TNF α d'autant que, dans la PR, une nette baisse des taux sériques de RANKL a été notée après 1 an de traitement par infliximab⁽²⁴⁾.

Toutefois, ceci n'a pas encore été vérifié, et le rôle favorisant possible des anti-TNF α sur la prolifération bactérienne pourrait par contre avoir un effet facilitant sur certaines gingivites. Viennent à l'appui de cette hypothèse les constatations faites dans un modèle murin de parodontite induite par *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, dans lequel la résorption osseuse est moins marquée et l'expression de RANKL moindre chez les souris KO pour le récepteur p55 du TNF⁽²⁵⁾. Cependant, la moindre migration de lymphocytes, macrophages et neutrophiles y est associée à une plus grande prolifération de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*⁽²⁵⁾.

Des études prospectives sont donc nécessaires pour savoir si les anti-TNF α ont un effet plutôt bénéfique ou défavorable sur l'évolution des parodontites, et ce tant sur les aspects cliniques que radiologiques, lesquels pourraient évoluer dans des directions opposées.

● ● ● ● ● Défaut de contrôle de certaines bactéries ou virus

■ Virus

Plusieurs travaux ont retrouvé une forte association entre la présence d'EBV-1 et/ou de CMV et la survenue d'une périodontite sévère. Chez 140 adultes, la présence d'EBV-1 (détecté par PCR dans la gencive) était par exemple associée à un odds-ratio de 5 pour la présence d'une parodontite, des associations presque aussi marquées

(odds-ratio de 3 à 5) ayant aussi été retrouvées pour le CMV⁽²⁶⁾.

Une prévalence du même ordre a été observée dans d'autres études : 78% (CMV) et 89% (EBV) dans les poches parodontales de parodontites précoces⁽²⁷⁾, ou 65% (CMV) et 71% (EBV) dans les parodontites sévères, versus 0% (CMV) et 6% (EBV) des contrôles sains⁽²⁸⁾.

Reste à savoir si ces infections virales aggravent directement ou indirectement les parodontites. **En effet, les infections virales par EBV et CMV facilitent également la colonisation bactérienne** par *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* ou *Treponema denticola*⁽²⁶⁾. L'association la plus forte concerne la présence d'EBV dans les gencives et la présence d'une co-infection par *Porphyromonas gingivalis* (OR de 3 à 6 selon le caractère isolé ou associé à d'autres bactéries)^(26, 29).

■ Bactéries

Une étude⁽³⁰⁾ de la fréquence de divers germes dans les poches parodontales de 116 sujets atteints de parodontopathie (âge moyen = 42 ans) et de 94 sujets sains (âge moyen = 40 ans) a confirmé la sur-représentation de divers germes dont *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum* et *Peptostreptococcus micros* dans la parodontite.

Les odds-ratios les plus élevés ont été notés pour *Porphyromonas gingivalis*^(12, 3) et *Bacteroides forsythus*^(10, 4, 30). Ces différences sont bien moins marquées, voire inexistantes, dans le contexte des arthrites juvéniles idiopathiques⁽¹²⁾.

Dans une autre étude⁽³¹⁾, 86% des 78 adultes souffrant de parodontite étaient au moins porteurs d'1 des 5 germes suivants dans leurs poches parodon-

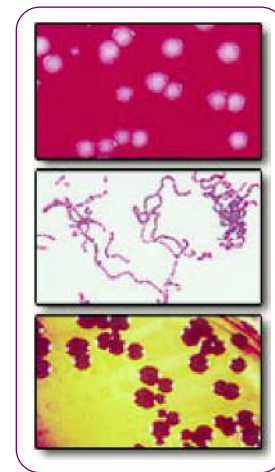


Figure 2

tales : *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* et *Peptostreptococcus micros*.

Par ailleurs, dans la même publication, des levures, des staphylocoques et des bacilles intestinaux avaient été retrouvés dans respectivement 15% (12/78), 9% (7/78) et 8% (6/78) des cas⁽³¹⁾. La présence d'une de ces bactéries en quantité excessive était corrélée à la progression de la parodontite, surtout lorsque la résorption péri-alvéolaire préalable était déjà importante.

La présence de ces germes est favorisée par le tabagisme : la comparaison de 88 fumeurs non traités, 90 fumeurs non traités, 171 fumeurs traités et 119 non fumeurs traités a confirmé que l'exposition au tabac favorise la présence de *Bacteroides forsythus*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* et *Campylobacter rectus*⁽³²⁾.

La mise en évidence de ces germes par des méthodes microbiologiques ou par PCR est sans doute plus pertinente que les études sérologiques, dont les résultats paraissent moins fiables. En effet, la recherche d'une corrélation entre les taux

d'anticorps contre les différentes bactéries orales et la survenue ou la sévérité des parodontites a donné des résultats plutôt discordants : corrélation pour les anticorps dirigés contre *Porphyromonas gingivalis* ^(3, 33), en particulier chez les fumeurs âgés, mais peu ou pas de corrélations pour les anticorps contre *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ⁽³³⁾, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* et *Prevotella intermedia* ⁽³⁾.

Une des raisons de la moindre pertinence de la sérologie est le fait que les taux sériques ne concordent pas toujours avec les taux de ces anticorps dans les tissus ou les autres fluides, comme les liquides synoviaux. L'illustre une étude ⁽³⁴⁾ de la réponse IgG et IgA à l'égard de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* et *Candida albicans* dans 116 sérums et 52 liquides articulaires de PR, 43 liquides articulaires d'autres pathologies et 100 sérums de donneurs de sang. Les taux d'anticorps anti-*Porphyromonas gingivalis* des patients et des contrôles ne diffèrent pas de façon significative, tant dans le sang que dans le liquide synovial. Par rapport aux témoins, les taux d'anticorps (IgG et IgA) anti-*Bacteroides forsythus* dans le liquide synovial s'avèrent plus élevés dans la PR et les autres rhumatismes que chez les témoins ; en revanche, c'est l'inverse pour les taux plasmatiques.

Ces observations pourraient laisser supposer que la réponse anticorps systémique n'est pas suffisante à empêcher la diffusion de certains germes dans les articulations et/ou la progression des parodontites.

Irait dans ce sens la constatation, faite dans une autre étude ⁽³⁵⁾ portant sur 43 adultes déjà traités pour parodontite, d'une baisse des taux sériques d'anticorps vis-à-vis de certains de ces germes chez les patients dont l'affection continuait à évoluer.

Par ailleurs et surtout, la recherche d'ADN de 40 bactéries de la sphère orale dans le sérum et le liquide synovial de patients souffrant d'une PR (n = 16), d'un rhumatisme psoriasique (n = 14) ou d'une arthrose (n = 9) a montré que le nombre moyen de bactéries différentes détectées dans le sérum était de 6.3 ± 3.2 chez les premiers, 5.4 ± 2.7 chez les deuxièmes versus 'seulement' 2.1 ± 1.7 chez les troisièmes ⁽³⁶⁾.

Dans les synoviales, les chiffres étaient encore plus élevés : 14.0 ± 6.8 dans la PR, 19.4 ± 7.1 dans la spondylarthropathie, versus 'seulement' 4.0 ± 1.7 dans l'arthrose. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* et *Prevotella intermedia* n'ont pas été identifiés dans les arthroses, mais l'ont été souvent dans les PR ou les rhumatismes psoriasiques, et l'ADN de *Porphyromonas gingivalis* ou de *Prevotella nigrescens* n'a été détecté que dans la PR et non dans la spondylarthropathie.

Une migration de l'ADN de ces germes de la sphère orale vers les synoviales paraît donc une éventualité fréquente, malgré la réponse anticorps, dont le taux sérique ne reflète que très imparfaitement l'importance de la possible infection latente par ces germes (la présence d'ADN devant en effet n'être le plus souvent que le témoin d'une infection passée, les bactéries ayant été phagocytées et tuées par les macrophages avant leur migration dans les synoviales).

Porphyromonas gingivalis possède une enzyme microbienne (peptidylarginine deiminase ou PAD) capable d'induire une citrullination de divers auto-antigènes ⁽³⁷⁾. **Il a de ce fait été émis l'hypothèse que la rupture de tolérance à l'égard des antigènes citrullinés (dont les anticorps anti-CCP), très spécifique de la PR, pouvait être due à une infection sous-jacente par *Porphyromonas gingivalis*.** Comme *Porphyromonas gingivalis* semble aussi capable d'induire l'apoptose de certains lymphocytes ⁽³⁸⁾ et/ou de perturber la réponse T par l'expression de super-antigènes ⁽³⁹⁾, et que son ADN peut être retrouvé dans beaucoup de synoviales de PR, un rôle décisif de ce germe dans l'induction ou l'entretien de nombre de PR ne peut être exclu ⁽⁴⁰⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations : a possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007 ; 37 : 229-35.
- 2- Gainet J, Chollet-Martin S, Brion M, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA, Elbim C. Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis : an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Lab Invest* 1998 ; 78(6) : 755-62.
- 3- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000 ; 71 : 1535-45.
- 4- Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, Davoust J, Bell D, Banchereau J. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis. *J Periodontol Res* 1999 ; 34(7) : 406-12.
- 5- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect Immunol* 1999 ; 67(6) : 2804-9.
- 6- Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon HU. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *J Periodontol* 1998 ; 69(10) : 1098-104.
- 7- Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical Exp Immunol* 1999 ; 115(3) : 534-41.
- 8- Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontol Res* 2003 ; 38 : 111-4.
- 9- Miranda LA, Islabao AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2007 ; 78 : 1612-9.
- 10- Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Oder G, Kutukculer N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006 ; 33 : 605-11.
- 11- Hamevose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005 ; 76 : 2276-85.
- 12- Miranda LA, Fischer RG, Sztajnbok FR, Johansson A, Figueredo CM, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol* 2005 ; 76 : 75-82.
- 13- Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, et al. The interleukin-1 and Fc gamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2007 ; 78(12) : 2311-8.
- 14- Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis : a preliminary report. *Cytokine* 2006 ; 35 : 180-5.
- 15- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005 ; 32 : 383-9.
- 16- Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction : recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood* 2007 ; 109 : 3794-802.
- 17- Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases : implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol* 2007 ; 34 : 367-9.
- 18- Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 987-98.
- 19- Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2006 ; 41 : 354-60.
- 20- Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response : the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005 ; 76(11 Suppl) : 2033-41.
- 21- Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol* 2006 ; 176 : 625-31.
- 22- Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadam A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 2007 ; 78 : 1062-9.
- 23- Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, Johansson A, Aduse-Opoku J, Curtis MA, Hughes FJ. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Porphyromonas gingivalis* : a putative role of the Arg-399 polymorphism. *Microb Pathog* 2007 ; 43 : 46-53.
- 24- Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1495-9.
- 25- Garlet GP, Cardoso CR, Campanello AP, et al. The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis : host protection and tissue destruction. *Clin Exp Immunol* 2007 ; 147 : 128-38.
- 26- Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker L, Morrison JL, Slots J. Relationship between herpes viruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999 ; 70 : 478-84.
- 27- Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontol Res* 2005 ; 40 : 97-104.
- 28- Yapar M, Saygun I, Ozdemir A, Kubar A, Sahin S. Prevalence of human herpes viruses in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2003 ; 74(11) : 1634-40.
- 29- Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpes virus-*Porphyromonas gingivalis*-periodontitis axis. *J Periodontol Res* 2003 ; 38 : 318-23.
- 30- Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 2002 ; 29(11) : 1023-8.
- 31- Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J Clin Periodontol* 1996 ; 23 : 346-54.
- 32- Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001 ; 72 : 666-71.
- 33- Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2003 ; 74 : 1491-7.
- 34- Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 ; 10(6) : 1043-50.
- 35- Rams TE, Listgarten MA, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *J Periodontol Res* 2006 ; 41 : 228-34.
- 36- Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 : 656-63.
- 37- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis : the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004 ; 28 : 311-8.
- 38- Geatch DR, Harris JJ, Heasman PA, Taylor JJ. In vitro studies of lymphocyte apoptosis induced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res* 1999 ; 334(2) : 70-8.
- 39- Zadeh HH, Kreutzer DL. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases : skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells. *Oral Microbiol Immunol* 1996 ; 11(2) : 88-95.
- 40- Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis : a coincident model for therapeutic intervention ? *Curr Drug Metab* 2007 ; 8 : 750-7.

Aspects cliniques

JEAN-MARIE BERTHELOT

Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes



Pourquoi le rhumatologue doit-il ou elle s'intéresser aux parodontites ?

D'abord parce qu'il ou elle a de fortes chances d'être concerné(e), car **75% de la population** adulte souffrent d'une parodontopathie à des degrés divers, les parodontopathies constituant la principale cause d'extraction dentaire après 50 ans. Jusqu'à un tiers des enfants avant 10 ans, et **deux tiers des adolescents**, présentent déjà des signes de périodontite débutante. De surcroît, la précocité de cette atteinte va en s'aggravant du fait de la consommation excessive de sucres rapides. En effet, ces sucres contribuent à la croissance des **200 espèces de bactéries** qui s'aggrègent pour former la plaque dentaire, laquelle adhère aux dents et aux gencives, surtout dans les zones peu accessibles au brossage (base des dents), et contribue pour beaucoup aux parodontites.

Ensuite, et surtout, parce que les pathogénies de ces parodontites et des destructions ostéo-articulaires de la **polyarthrite rhumatoïde (PR)** ne sont pas très éloignées, ce qui pourrait expliquer les plus importantes sévérité et fréquence de ces parodontites chez les polyarthritiques. Il reste par ailleurs possible que certaines bactéries de la sphère bucco-dentaire participent à la pathogénie de la PR, comme à celle d'autres maladies inflammatoires chroniques ou de l'**athéromatose**.

Un examen rapide par le rhumatologue des gencives de ses patients peut donc aider ces derniers à comprendre l'intérêt

de soins appropriés, sans doute d'autant plus utiles que des traitements immunosuppresseurs prolongés sont à prévoir.



Définition des parodontopathies

On appelle **parodonte** l'ensemble des éléments maintenant la dent dans son alvéole : **la gencive**, les **ligaments alvéolo-dentaires** et le **cément** (sorte de crépit étalé sur la racine de la dent dans lequel vont s'arrimer les fibres du ligament alvéolo-dentaire par une de leurs extrémités, l'autre extrémité s'insérant sur l'os alvéolaire). Les parodontopathies (*Figure 1*) détruisent progressivement ce parodonte, et exposent la dent à la mobilité puis à la chute. Il s'agit le plus souvent d'une inflammation chronique de la gencive, et on parle alors de parodontite. Ces parodontites peuvent être schématiquement classées en 3 stades.

■ Les parodontopathies superficielles ou gingivites (stade I)

Il ne s'agit encore que d'une inflammation de la gencive. Elle ne se manifeste souvent que par un **saignement** exagéré, lequel n'est parfois induit que lors de l'introduction d'une petite sonde entre la dent et la

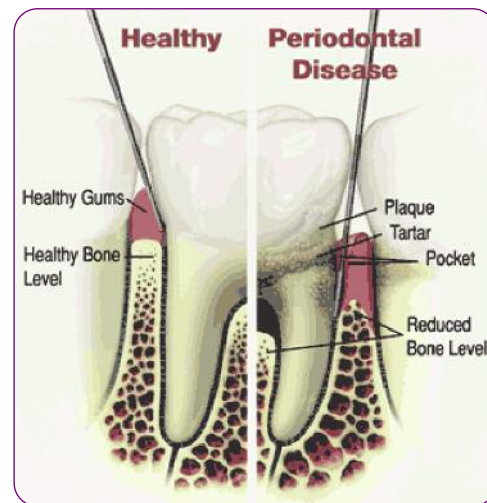


Figure 1 : Parodontopathie.

gencive (*Figures 2 et 3*). L'introduction de cette **sonde** permet surtout de mesurer la profondeur des poches parodontales, qui n'est à ce stade que de **3 mms** au plus. Les radiographies sont encore normales.

■ Les parodontopathies profondes (stades II et III)

Quand la profondeur des poches atteint **5 mms** ou plus (stade II), la désinsertion des attaches de la gencive autour du collet de la dent débute (*Figures 4 et 5*). Cette désinsertion permet à la plaque dentaire, au tartre, aux aliments et surtout aux bactéries buccales de pénétrer dans ces espaces et d'y majorer l'inflammation. L'os alvéolaire commence alors à se résorber, ce que

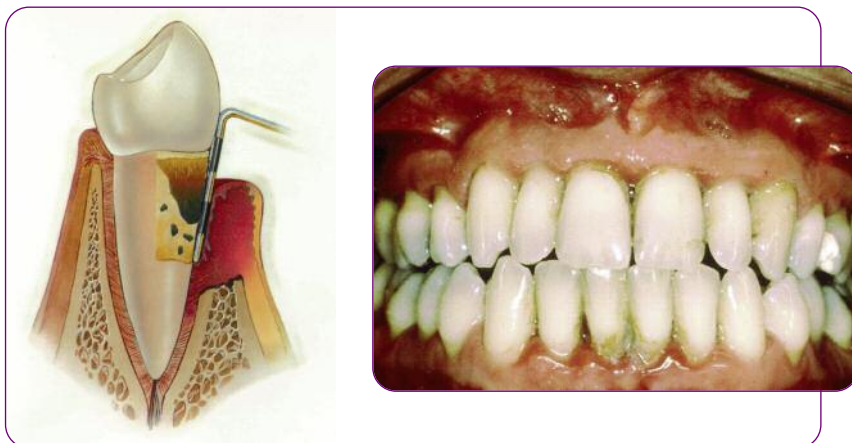


Figures 2 et 3 : Parodontopathies superficielles ou gingivites (stade I).

les clichés peuvent visualiser : lyse osseuse alvéolaire péri et interradiculaire, et élargissement du ligament alvéolo-dentaire. Les gencives saignent au contact et apparaissent souvent **gonflées**. La gencive commence à se rétracter : **les dents semblent plus longues** (d'où l'expression anglaise : 'to have long teeth' pour désigner un vieux cheval). L'exposition de la base de la dent peut suffire à induire des douleurs du fait de l'**hypersensibilité dentinaire aux collets** des dents.

Le stade III est atteint quand la profondeur des poches dépasse **6 mm** et que la gencive se rétracte de manière franche. La résorption osseuse se majore aboutissant à la désinsertion du ligament alvéolo-dentaire, prélude à la **mobilité** puis à la **chute de la dent** (Figures 6 et 7).

Les lésions osseuses peuvent être de 2 sortes : '**horizontales**', où l'os recule de manière uniforme, du fait de poches encore peu profondes ; '**verticales**', bien plus graves, du fait de poches plus irrégulières, et souvent très profondes. Ces formes verticales doivent inciter à rechercher des défauts occlusaux, favorisant la progression du déchaussement dentaire.



Figures 4 et 5 : Parodontopathies profondes de stade II.

●●●●● Augmentation de la fréquence et de la sévérité des parodontopathies dans les PR

Les parodontites ne sont pas assez sévères chez l'enfant atteint d'un rhumatisme inflammatoire chronique pour qu'une différence statistique puisse être mise en évidence après comparaison avec des témoins⁽¹⁾. Ces parodontites juvéniles partagent pourtant avec les arthrites juvéniles une sur-représentation de l'allèle HLA-DR3⁽²⁾.



Figures 6 et 7 : Parodontopathies profondes de stade III.

Chez l'adulte, tous les travaux confirment une association préférentielle entre parodontites et rhumatismes inflammatoires, qui ne peut s'expliquer seulement par le biais de recrutement hospitalier (les patients consultant à l'hôpital public public ayant en effet plus de parodontites et d'autres pathologies à composante infectieuse que le reste de la population du fait de moins bonnes conditions socio-économiques)⁽⁹⁾.

Ceci semble valoir pour l'ensemble des rhumatismes inflammatoires puisque, dans une étude récente⁽⁴⁾, une périodontite sévère a été observée chez 45 (58%) des 77 patients inclus et atteints d'une spondylarthropathie (n = 20), d'une spondylarthrite ankylosante (n = 18), d'une PR (n = 24) ou d'un syndrome de Sharp (n = 15), soit **deux fois plus que chez les contrôles** (20/77 soit 26% ; p < 0.0001).

L'association a toutefois été surtout vérifiée dans le contexte de la PR^(5,6). Elle semble surtout nette pour les formes sévères de parodontite, les poches parodontales étant plus profondes et le nombre de dents moindre chez les polyarthritiques que chez les témoins⁽⁷⁾. En termes quantitatifs, les premiers présentent plus souvent que les seconds des profondeurs de sonde égales ou supérieures à 4 mm et une résorption d'os alvéolaire d'au moins 2 mm⁽⁸⁾.

L'étude la plus importante⁽⁹⁾ a porté sur 4461 personnes âgées de 60 ans ou plus. Les 103 malades atteints d'une PR avaient **plus de dents manquantes** (20 versus 16 ; p < 0.001) que les contrôles. Après ajustement à l'âge, au sexe et au tabagisme, **leur probabilité d'être édenté** (OR = 2.27) ou d'avoir une péri-odontite (OR = 1.82 ; CI95% = 1.04-3.20) était **doublée** par rapport aux autres patients. De surcroît, l'association était plus nette lorsque la sérologie rhumatoïde était positive. Toutefois la diminution du nombre de dents au cours de la PR et des arthrites juveniles n'est peut-être pas due qu'à la parodontite⁽⁸⁾, l'ostéopénie systémique

associée au rhumatisme inflammatoire pouvant être un autre facteur favorisant.

Par ailleurs, tous les travaux n'ont pas retrouvé de corrélation avec le statut sérologique de la PR, y compris et surtout pour les anti-CCP⁽⁸⁾. Une corrélation entre VS, CRP, nombre d'articulations gonflées, HAQ et scores de parodontopathies a par contre été confirmée, tant au cours de la PR que dans le reste de la population⁽⁷⁾. Deux publications^(10,11), dont une importante étude lyonnaise⁽¹¹⁾, ont objectivé une faible association avec HLA-DRB1*04 dans les périodontites, comme dans la PR de l'adulte. L'étude lyonnaise a porté sur 147 PR et mis en évidence une **association entre la présence de destructions aux poignets et la présence d'une résorption osseuse liée à la parodontite (p < 0.001)**, 63 patients ayant une atteinte aux 2 sites. Cette association était corrélée à la présence de l'épitope partagé HLA-DR (OR = 2.5).

Mais pas plus de parodontites dans les syndromes de Sjogren primaires

On aurait pu s'attendre à ce que la raréfaction salivaire, facilitant une moins bonne défense immunitaire buccale, induise un surcroît de parodontites, tant dans les syndromes de Sjögren primaires que secondaires. A une exception près dans les syndromes de Sjögren secondaires⁽¹¹⁾, ceci n'a pas été vérifié, notamment dans les syndromes de Sjögren primaires^(4,12-14), bien que les patients souffrant de syndrome sec fassent plus de caries et soient porteurs de plus de lactobacilles oraux et de levures⁽⁴⁾. Les autres germes sont en fréquence comparable par rapport aux témoins : *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella*

intermedia, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Bacteroides forsythus* et *Streptococcus oralis*⁽¹³⁾.

L'absence de majoration des scores de parodontite pourrait peut-être tenir à une meilleure hygiène bucco-dentaire que la sécheresse buccale peut induire (besoin de s'humecter/brosser les dents plus souvent) chez ces patients⁽¹⁴⁾. Toutefois l'explication la plus plausible tient au fait que la pathogénie des parodontites s'apparente plus à celle de la résorption osseuse liée à la PR, observation à mettre en parallèle avec l'absence d'érosions dans les arthrites des syndromes de Sjögren.

Traitement des parodontites

Outre le **tabagisme**, le co-facteur favorisant le plus facile à corriger est une **hygiène insuffisante**. Des mesures d'hygiène rigoureuse par le patient (brossage et utilisation d'accessoires interdentaires comme le fil dentaire) et les soins courants du dentiste (**détartrage et polissage**) peuvent permettre de contrôler la situation et de supprimer l'inflammation dans les poches gingivales (*Figure 8*). Les formes plus sévères peuvent requérir une **chirurgie stomatologique** :



Figure 8 : Une hygiène rigoureuse peut permettre de supprimer l'inflammation dans les poches gingivales.

dans un 1^{er} temps détartrage au-dessus et en-dessous des gencives et resurfaçage des racines suivi d'irrigation orale. Le resurfaçage des racines consiste en un ponçage de la racine des dents pour permettre à la gencive d'y réadhérer. Les formes les plus résistantes peuvent justifier une chirurgie d'exérèse des gencives infectées, suivie d'une greffe de cellules autologues du palais buccal, et des greffes osseuses en cas d'alvéolyse. Ces traitements sont longs et nécessitent la pleine adhésion du patient.

Dans une 1^{ère} étude⁽¹⁵⁾ sur 42 malades souffrant de PR, dont 16 n'avaient reçu que des conseils d'hygiène buccale et 26 avaient bénéficié de soins de

parodontopathie (resurfaçage des racines), une amélioration de tous les paramètres parodontaux a été notée dans les 2 groupes, mais l'amélioration de la profondeur des poches parodontales était supérieure après soins parodontaux ($p < 0.001$).

Dans une seconde étude randomisée⁽¹⁶⁾ menée chez 29 patients atteints de PR, 17 avaient reçu un traitement de la parodontite (resurfaçage et ponçage) et des instructions sur une hygiène orale optimale, et 12 avaient servi de groupe contrôle. A 8 semaines, 59% (10/17) des malades du groupe traité avaient vu l'activité de leur PR s'améliorer, versus seulement 17% du groupe non traité.

Les soins des parodontites semblent donc efficaces sur les parodontites, et pourraient avoir aussi un effet bénéfique sur la PR. Ils pourraient aussi diminuer le risque d'autres complications des parodontites, comme la survenue d'infections des voies aériennes supérieures, notamment chez les patients sous immunosuppresseurs ou biothérapies. Il faut toutefois apprécier la nécessité d'un arrêt provisoire de ces traitements ou une antibiothérapie de couverture chez ces patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Reichert S, Machulla HK, Fuchs C, John V, Schaller HG, Stein J. Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol* 2006; 33: 317-23.
- 2- Reichert S, Stein J, Fuchs C, John V, Schaller HG, Machulla HK. Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 492-8.
- 3- Craig RG, Boylan R, Yip J, Mijares D, et al. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontol Res* 2002; 37: 132-46.
- 4- Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005; 63: 284-93.
- 5- Georgiou TO, Marshall RI, Bartold PM. Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients. *Aust Dent J* 2004; 49: 177-84.
- 6- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2066-74.
- 7- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779-87.
- 8- Hamevose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006; 77: 280-8.
- 9- De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35: 70-6.
- 10- Stein J, Reichert S, Gautsch A, Machulla HK. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontol Res* 2003; 38: 508-17.
- 11- Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mougin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 905-9.
- 12- Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Periodontitis, caries and salivary factors in Sjogren's syndrome patients compared to sex- and age-matched controls. *J Oral Rehabil* 2003; 30: 369-78.
- 13- Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjogren syndrome patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 92-102.
- 14- Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Pennec YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjogren's syndrome? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2411-4.
- 15- Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 412-6.
- 16- Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 134-7.

Les arthropathies du Parvovirus B19

EDOUARD PERTUISET

Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

Le Parvovirus B19 (PVB19) a été découvert en 1975 par Yvonne Cossart, une virologue australienne travaillant en Angleterre⁽¹⁾. Son rôle pathogène a été identifié en 1981 au cours des crises érythroblastopéniques chez des patients drépanocytaires. En 1983, il a été reconnu comme l'agent responsable du mégalérythème épidémique ou 5^{ème} maladie éruptive de l'enfant. Depuis, le PVB19 a été associé à des manifestations pathologiques diverses touchant surtout les enfants^(2,3) : neutropénies, thrombopénies et crises érythroblastopéniques chez des patients atteints d'une hémolyse chronique corpusculaire, anasarques foeto-placentaires, morts fœtales in utero secondaires à une anémie fœtale ou à une atteinte myocardique, érythroblastopénies chroniques chez des patients immunodéprimés, arthralgies et arthrites. Les manifestations articulaires liées au PVB19 ont été rapportées pour la 1^{ère} fois en 1985^(4,5).

Caractéristiques virologiques, histoire naturelle et diagnostic de l'infection par le Parvovirus B19

Le PVB19 est un érythrovirus, genre caractérisé par son tropisme pour les cellules progénitrices érythroïdes, et appartient à la famille des Parvoviridae⁽¹⁻³⁾. Il s'agit d'un virus non enveloppé, possédant une capsidie de très petite taille et un ADN monocaténaire linéaire. Trois protéines virales sont connues : NS1 est une protéine non structurale intervenant dans la réplication de l'ADN et responsable de

la cytotoxicité par apoptose ; VP1 et VP2 sont les 2 protéines de capsidie qui sont immunogènes et sont les cibles de la réponse immunitaire au virus. La fonction de VP1 n'est pas connue mais son activité phospholipase suggère qu'elle ait un rôle dans l'entrée du virus dans la cellule. Les peptides dérivés de VP2 pourraient être pathogènes dans les arthropathies, car ils peuvent avoir une réactivité croisée avec la kératine, le collagène et la cardioline.

Le tropisme du PVB19 pour les précurseurs érythroïdes s'explique par l'expression à la surface de ces cellules d'un glycolipide, le globoside, qui sert de récepteur cellulaire au PVB19⁽²⁾. Le globoside est aussi exprimé à la surface des mégacaryocytes, des cellules endothéliales, des cellules myocardiques fœtales, des cellules hépatiques et dans le placenta. Le virus a un effet cytopathogène pour les précurseurs érythroblastiques et tout sujet infecté passe par une phase transitoire de suppression de l'érythropoïèse (réticulocytose nulle), qui passe le plus souvent inaperçue du fait de la longue durée de vie des globules rouges.

La contamination par le PVB19 se fait par passage à travers la muqueuse respiratoire, puis ensuite le virus infecte les précurseurs médullaires érythroïdes au sein desquels il se réplique⁽²⁾. La période d'incubation varie de 6 à 18 jours, mais peut atteindre 28 jours au cours de certaines épidémies⁽³⁾. Cette

réplication est responsable d'une période de virémie importante, qui peut être asymptomatique ou responsable d'un syndrome grippal. C'est au cours de cette phase active et précoce que le sujet est le plus contagieux.

La virémie est à son maximum au 10^{ème} jour⁽²⁾. On voit alors apparaître des anticorps spécifiques anti-PVB19 de type IgM, puis de type IgG, dirigés contre les protéines de capsidie qui ont pour effet d'inhiber rapidement la réplication virale. La conséquence est une diminution concomitante de la virémie. Les anti-VP2 sont majoritaires en début de réponse immunitaire mais semblent inefficaces ; ce sont les anti-VP1, majoritaires en phase tardive, qui font l'efficacité de la réponse humorale⁽²⁾. Ces anti-VP1 agiraient en bloquant les mécanismes de pénétration virale dans la cellule. L'immunité humorale reposant sur les anti-VP1 est durable et explique l'absence de réinfection par le PVB19.

Dans la majorité des cas, l'infection est asymptomatique, chez l'enfant comme chez l'adulte sain⁽²⁾. La prévalence de séropositivité IgG montre que le PVB19 est un virus ubiquitaire et que l'infection est fréquente, pouvant survenir à tout âge mais majoritairement dans la petite enfance avant l'âge de 5 ans. La prévalence des IgG anti-PVB19 a été estimée à 50% à 15 ans et varie de 40% à 80% chez l'adulte^(2,3).

Chez le sujet sain, c'est au cours de la phase de guérison que surviennent les

Référence	5	4	6	7	10	8, 9, 11	Total
N cas	19	27	26	20	16	11	119
Sexe F/H	19/0	22/5	20/6	18/2	12/4	7/4	98/21 (4,7)
Age moyen (extrêmes)	38 (18-58)	31 (16-56)	37	37 (21-51)	41 (23-60)	37 (22-61)	
Contage	7	-	-	10	7	5	29/66 (44%)
Syndrome viral	8	9	-	8	10	8	43/93 (46%)
Rash cutané	4	13	19	18	6	4	64 (54%)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et extra-articulaires de 119 cas de manifestations articulaires liées à une primo-infection par le PVB19.

manifestations pathologiques spécifiques du PVB19⁽²⁾. La réactivité croisée de certains anticorps contre des antigènes tissulaires conduit probablement, chez certains sujets, à des dépôts de complexes immuns responsables de la réaction inflammatoire délétère. Le PVB19 peut être responsable de multiples atteintes cutanées dont la plus caractéristique est le mégalérythème épidémique, exanthème érythémato-maculopapuleux qui affecte surtout l'enfant et se manifeste par un aspect souffleté du visage qui précède une éruption réticulée du tronc. Chez l'adulte, les éruptions cutanées sont moins fréquentes que chez l'enfant et n'ont pas la sémiologie particulière du mégalérythème épidémique.

Le diagnostic biologique de l'infection par le PVB19 repose sur la détection des anticorps spécifiques dirigés contre les protéines VP2 et VP1 par une technique immuno-enzymatique ELISA⁽¹⁻³⁾. Chez l'immunodéprimé, la recherche des anticorps anti-PVB19 peut être négative. Le diagnostic d'infection récente repose sur la présence des IgM anti-PVB19, présents au stade clinique et qui diminuent à partir du 2^{ème} mois. Les IgG anti-PVB19 apparaissent plus tardivement, environ 2 semaines après le contage et persistent toute la vie. Dans certains cas, les IgM persistent plusieurs mois voire plusieurs années dans le sérum à

faible taux, ce qui peut être trompeur⁽³⁾. En pratique, devant un tableau articulaire chez l'adulte, le diagnostic de la primo-infection du PVB19 repose sur la forte positivité des IgM et la faible positivité des IgG⁽¹⁾. En cas de doute, un contrôle montre la diminution des IgM et l'ascension des IgG.

La recherche du génome viral (séquences VP1 et VP2), par technique de PCR (polymérisation en chaîne) ou d'amplification génique, peut confirmer la présence de PVB19 dans différents échantillons, y compris dans le sérum. Cette technique peut être particulièrement utile chez des patients immunodéprimés qui développent peu d'anticorps. Mais il faut souligner que l'ADN du PVB19 peut être détecté plusieurs mois voire plusieurs années dans le sang, la moelle, la peau et le tissu synovial⁽³⁾. Ceci peut s'observer chez des sujets sains et ne signifie pas forcément qu'il y ait une infection récente. De plus, il existe des faux positifs et des faux négatifs de la PCR⁽²⁾.

● ● ● ● ● Arthropathies aiguës de la primo-infection par le PVB19

La primo-infection par le PVB19 entraîne des manifestations articulaires chez 5% à 8% des enfants et chez 60% des adultes, plus fréquemment chez les

femmes que chez les hommes^(2, 3). L'atteinte articulaire implique probablement des dépôts de complexes immuns dans la synoviale articulaire⁽²⁾.

Nous présentons les caractéristiques de ces atteintes chez 119 cas dont 115 cas rapportés dans 7 publications de la littérature⁽⁴⁻¹⁰⁾ et 4 cas personnels rapportés dans la thèse de Boyer en 1998⁽¹¹⁾. Nous avons par ailleurs rapporté au congrès de la SFR en 2005 15 cas incluant les 4 cas précédemment cités⁽¹²⁾. Les données cliniques démographiques, extra-articulaires et articulaires sont résumées aux **tableaux 1 et 2**.

Les patients sont âgés de 20 à 60 ans, en moyenne de 31 à 41 ans selon les séries. Il s'agit de femmes dans 82% des cas. Un contage auprès d'un enfant ayant eu un rash caractéristique est retrouvé dans 44% des cas. Le syndrome viral, qui précède ou accompagne le début des signes articulaires, est présent dans 46% des cas. Un rash cutané, habituellement non spécifique, précède les signes articulaires dans 54% des cas. Dans certaines observations, cette éruption cutanée prend un caractère purpurique⁽¹²⁾, l'exanthème purpurique non thrombopénique prédominant aux extrémités (en gants et en chaussettes) étant une des manifestations de la primo-infection à parvovirus B19⁽³⁾. L'atteinte articulaire débute rapidement

sous la forme de polyarthralgies inflammatoires le plus souvent bilatérales et symétriques. Une atteinte à début oligoarticulaire avec atteinte additive est possible. L'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est celle des mains où l'on peut observer des gonflements articulaires des métacarpophalangiennes (MCP) et des interphalangiennes proximales (IPP). Il s'y associe fréquemment une ténosynovite des fléchisseurs. Les autres articulations atteintes sont les genoux, les poignets et les chevilles, plus rarement les coudes, les épaules et les pieds. En fait, les véritables synovites sont rares en dehors des MCP et des IPP où elles restent de toute façon modérées⁽¹²⁾. Dans quelques cas, on observe des rachialgies cervicales et/ou lombaires, mais sans atteinte sacro-iliaque. Des lombalgies fébriles isolées peuvent d'ailleurs être révélatrices⁽⁹⁾. Il a été décrit de rares formes atypiques à type de monoarthrite, de talalgies inflammatoires⁽⁹⁾, de biarthrite d'un poignet et d'une cheville^(12, 13) et de syndrome RS3PE secondaires à une primo-infection à PVB19⁽¹⁴⁾.

L'hémogramme est le plus souvent normal, même si l'on peut observer une baisse transitoire du taux d'hémoglobine^(8, 9) ou des plaquettes⁽¹²⁾. Un syndrome inflammatoire biologique est le plus souvent présent, mais discret⁽¹⁰⁾. La vitesse de sédimentation (VS) était de 25 mm/1^{ère} heure (extrêmes 16-60) dans notre série de 15 patients⁽¹²⁾. La CRP peut être normale ou augmentée⁽¹²⁾. On peut retrouver de manière transitoire des auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps antinucléaires (AAN) sans spécificité, anticorps anticardiolipines^(10, 12). On peut aussi observer une hypocomplémentémie portant sur les fractions C3 et/ou C4⁽¹²⁾. Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer une hépatite cytolytique (augmentation des transaminases) modérée et transitoire⁽¹⁵⁾. Les radiographies articulaires sont toujours normales. L'analyse d'un épanchement articulaire a été rarement rapportée. Dans 2 cas^(16, 17), le liquide était modérément inflammatoire (3.400 et 6.500/mm³) avec une prédominance de cellules mononucléées. Dans 3 autres^(9, 10), le liquide était plus inflammatoire, contenant 9.500 à 15.000

éléments/mm³ avec une légère prédominance de polynucléaires neutrophiles. Si une biopsie synoviale était réalisée, elle montrerait des modifications non spécifiques⁽⁵⁾.

Evolution des arthropathies aiguës

En règle générale, les manifestations articulaires de la primo-infection à PVB19 répondent bien au traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et l'évolution est complètement régressive en 10 jours à 2 mois⁽³⁾. Dans notre série, la durée moyenne d'évolution était toutefois de 36 jours, mais 1 cas a évolué vers un tableau de spondylarthropathie⁽¹²⁾. En reprenant les 199 cas publiés, l'évolution s'étale sur plus de 2 mois dans 32% des cas. Ce chiffre est probablement surestimé dans la mesure où la plupart des observations ne sont pas répertoriées et ont une courte durée d'évolution.

Référence	5	4	6	7	10	8, 9, 11	Total
N cas	19	27	26	20	16	11	119
Douleurs et gonflement	19	14/14	18	14	14	7	86/105 (82%)
Atteinte bilatérale et symétrique	18	25/25	26	19	9	8	105/118 (89%)
Localisation*		Sur 25					
- mains	16	24	18	17	11	8	94/117 (80%)
- poignets	10	15	15	14	10	5	69/117 (59%)
- genoux	14	16	19	16	8	7	80/117 (68%)
- chevilles	8	11	11	11	5	4	55/117 (47%)
- coudes	6	7	13	9	4	0	39/117 (33%)
- épaules	4	4	11	10	6	3	38/117 (32%)
- pieds	7	5	6	5	5	5	33/117 (28%)
- rachis cervical	2	-	8	0	1	1	12/117 (10%)
- rachis lombaire	2	1	7	0	0	3	13/117 (11%)
Evolution > 2 mois	17	1	5	12	3	0	38 (32%)

Tableau 2 : Caractéristiques articulaires cliniques de 119 cas d'arthropathies liées à une primo-infection par le PVB19 (* : des arthralgies).

Les formes dites chroniques sont habituellement bénignes et limitées à la persistance d'arthralgies des mains et des genoux pendant quelques mois⁽⁵⁻⁷⁾. On a pu observer des arthrites récidivantes⁽¹⁰⁾ et il existe quelques cas évoluant sur plus de 2 ans, mais toujours sans anomalie radiologique et avec peu ou pas de synovite. Dans une série japonaise, les signes articulaires n'ont persisté plus de 2 ans que chez 1 seul des 34 patients, sous la forme de polyarthralgies sans synovite mais persistance d'AAN⁽¹⁵⁾. Une publication hollandaise n'a relevé aucun cas d'arthrite chez 53 malades évalués en moyenne 5 ans (0.5-10) après la primo-infection à PVB19⁽¹⁸⁾, même si 40% des sujets rapportaient des arthralgies ou de la fatigue (mais sans groupe contrôle). Kerr et al.⁽¹⁹⁾ ont rapporté la présence d'arthralgies chez 28% de leurs 39 patients évalués en moyenne 22.5 mois après une primo-infection à PVB19 certaine ; la persistance d'arthralgies était significativement associée à la présence d'arthralgies et d'AAN lors de l'épisode aigu, et avec la positivité de la PCR du PVB19 dans le sérum lors de l'évaluation évolutive⁽¹⁹⁾.

Kerr et Cunniffe⁽²⁰⁾ se sont intéressés aux relations entre les manifestations articulaires liées au PVB19 et la présence d'anticorps dirigés contre la protéine non structurale NS1. A partir d'une population de 52 patients ayant

une primo-infection par le PVB19 avec ou sans signe articulaire, et un suivi moyen de 57 mois, des IgG anti-NS1 ont été mises en évidence dans 16% des cas à la phase aiguë et dans 19% des cas à distance de la phase aiguë. L'étude montre une corrélation positive, au cours du suivi évolutif, entre la présence d'anti-NS1 et la persistance de manifestations articulaires chroniques. En revanche, ils n'apparaissent pas corrélés aux manifestations articulaires aiguës. Toutefois, la signification de ces résultats est incertaine.

Conclusion

Le PVB19 est un virus ubiquitaire qui peut être responsable chez l'adulte, rarement chez l'enfant, de manifestations articulaires aiguës prédominant aux mains et au sein desquelles les arthralgies prédominent sur les arthrites. Cette primo-infection avec atteinte articulaire prédomine chez la femme et peut s'accompagner de la présence trompeuse d'auto-anticorps. Le diagnostic repose sur la sérologie du PVB19 qui montre la présence d'IgM spécifiques. L'évolution est favorable en une à quelques semaines, parfois quelques mois, mais les formes passant à la véritable chronicité apparaissent très rares et bénignes. ■

Que retenir

Le Parvovirus B19 (PVB19) est un virus ubiquitaire responsable du mégalérythème épidémique chez l'enfant. Chez l'adulte n'ayant pas fait sa primo-infection dans l'enfance, il peut être responsable, surtout chez la femme, de manifestations articulaires parfois précédées d'un syndrome grippal et/ou d'une éruption cutanée. L'atteinte articulaire comporte des arthralgies et plus inconstamment des arthrites modérées. Elle est polyarticulaire mais prédomine aux mains. Elle peut s'accompagner de manière transitoire d'auto-anticorps comme du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires ou des anticardiolipines. L'évolution est en règle générale bénigne et le traitement repose sur les AINS. Si la majorité des cas régresse complètement en moins de 2 mois, il n'est pas rare que les arthralgies durent plusieurs mois. Néanmoins, le passage à la chronicité reste exceptionnel. Le diagnostic de primo-infection par le PVB19 repose sur la sérologie : présence d'un taux élevé d'IgM et d'un taux faible d'IgG spécifiques.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 586-97.
- 2- Germaud D, Sermet-Gaudelus I. Le parvovirus B19 ou de l'importance du terrain dans l'expression clinique d'une infection récente. *Rev Prat* 2007 ; 57 : 1049-55.
- 3- Seve P, Ferry T, Charbon A et al. Manifestations systémiques des infections à Parvovirus B19. *Rev Méd Interne* 2004 ; 25 : 740-51.
- 4- Reid DM, Brown T, Reid TMS et al. Human parvovirus-associated arthritis : a clinical and laboratory description. *Lancet* 1985 ; i : 422-5.
- 5- White DG, Mortimer PP, Blake DR et al. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985 ; i : 419-21.
- 6- Woolf AD, Campion GV, Chishick A et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1153-6.
- 7- Naides SJ, Scharosch LL, Foto F et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two year experience. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1297-1309.
- 8- Gauvin JB, Dougados M, Laoussadi S et al. Manifestations rhumatismales des infections à parvovirus B19. A propos de trois observations. *Rev Rhum* 1988 ; 55 : 923-7.
- 9- Golstein M-A, Semaille P, Steinfeld S. Manifestations rhumatologiques dues aux parvovirus B19. A propos de quatre observations. *Rev Rhum [Ed. Fr]* 1996 ; 63 : 992-6.
- 10- Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI et al. Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern united states. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2444-8.
- 11- Boyer F. Manifestations rhumatologiques de la primo-infection à Parvovirus B19 chez l'adulte. A propos de quatre nouvelles observations. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Université Paris VI, 1998.
- 12- Benmiled M, Kemiche F, Cerf-Payrastré I et al. Manifestations rhumatologiques des infections à parvovirus B19 : à propos de quinze cas. *Rev Rhum Ed Fr* 2005 ; 72 : 951-2 (089).
- 13- Soderlin MK, Kautiainen H, Puolakkainen M et al. Infections preceding early arthritis in southern sweden : a prospective population-based study. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 459-64.
- 14- Perandones CE, Colmegna I, Arana RM. Parvovirus B19 : Another agent associated with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)? *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 389-90.
- 15- Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Two-year follow-up study after human parvovirus B19 infection. *Dermatology* 2003 ; 206 : 192-6.
- 16- Semble EL, Agudelo CA, Pegram PS. Human parvovirus B19 arthropathy in two adults after contact with childhood erythema infectiosum. *Am J Med* 1987 ; 83 : 560-2.
- 17- Dijkmans BAC, Van Elscker-Niele AMW, Salimans MMM et al. Human parvovirus B19 in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 279-81.
- 18- Speyer I, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Human parvovirus B19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long term follow-up. A retrospective study of 54 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 576-8.
- 19- Kerr JR, Bracewell J, Laing I et al. Chronic fatigue syndrome and arthralgia following parvovirus B19 infection. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 595-602.
- 20- Kerr JR, Cunniffe VS. Antibodies to parvovirus B19 non-structural protein are associated with chronic but not acute arthritis following B19 infection. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 903-8.

A propos de la fibromyalgie

PATRICK SICHÈRE

Rhumatologue, Paris

L'initiative de notre collègue et membre du Comité de Rédaction, Patrick Sichère, *Réflexions Rhumatologiques* inaugure une nouvelle rubrique intitulée «*Les vingt questions que vous vous posez*». Il s'agit d'interroger sur leurs sujets de prédilection différents spécialistes et de solliciter de leur part des réponses faisant appel autant à leur savoir scientifique qu'à leur expérience personnelle. Bref ! volontairement du quotidien plutôt que de la haute voltige théorique. Pour cette première édition, Patrick Sichère, enseignant de la prise en charge de la douleur au CHU Lariboisière-Saint Louis, se pose pour nous 20 questions sur la fibromyalgie. Un deuxième thème, consacré à l'hypnose, est déjà planifié. D'autres (spondylarthropathies, hallux valgus, acupuncture) sont envisagés. Envoyez nous vos remarques et vos propositions... (ye@jbhsante.fr).

Didier Clerc

La fibromyalgie existe-t-elle ? Pourquoi les femmes sont-elles plus souvent concernées que les hommes ? Peut-on traiter ? Voici quelques exemples de questions que nous nous posons parfois, questions que certaines patientes douloureuses chroniques se posent aussi et nous posent. Y répondre fait partie de la bonne relation médecin-malade, de l'information et de l'éducation certes, mais aussi de la prise en charge thérapeutique. En effet, un tel dialogue permet d'aider ces femmes à mieux comprendre pourquoi elles souffrent et combien il est important pour leur avenir de devenir de véritables partenaires afin d'optimiser les approches thérapeutiques proposées.

■ 1- La fibromyalgie est telle une pathologie récente ?

Les premières descriptions d'un rhumatisme musculaire remontent au XVI^{ème} siècle. Cependant, il faut attendre 1902 pour que la présence de points douloureux soit décrite par Cornélius.



Deux ans plus tard, Gowers propose la dénomination de fibrosite, ainsi nommée car l'auteur évoque l'hypothèse de processus inflammatoires pour expliquer cette pathologie. Des décennies plus tard, les termes de polyenthésopathie, puis l'acronyme SPID de syndrome polyalgique idiopathique diffus sont proposés par M.F. Kahn. L'année 1976, grâce à Hench, marque la naissance du nom de fibromyalgie, confirmé un an plus tard par Smythe et Moldofsky⁽¹⁾. Depuis, plusieurs auteurs ont publié des critères

diagnostiques. Ce sont ceux de Wolfe et Yunus qui sont retenus depuis 1990, même si Wolfe lui-même critique ouvertement leurs limites dès 2003⁽²⁾. De nouveaux critères sont en cours d'évaluation.

■ 2- Pourquoi les femmes sont-elles les plus affectées ?

Dans plus de 9 cas sur 10, ce sont en effet les femmes qui sont concernées et le plus souvent entre l'âge de 40 et 60 ans⁽³⁾. La symptomatologie peut débuter dès leur adolescence, d'autant qu'une transmission de mère à fille, en raison d'une anomalie dans le codage de médiateurs de la douleur, est possible⁽⁴⁾. Il a été constaté que le seuil de la douleur d'une femme souffrant de fibromyalgie est plus bas, corollaire d'un risque plus important de survenue de douleurs chroniques et de douleurs ressenties alors comme plus intenses. Cette prédominance féminine serait liée, entre autres facteurs, à une perturbation de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire, notamment dans la

réponse au stress, au rôle important que jouent les estrogènes dans la transmission de la douleur, rôle considéré comme pro-nociceptif. Une partie de ces estrogènes est d'ailleurs sécrétée par les neurones, faisant alors parler de neurostéroïdes. Inversement, l'aromatase, enzyme qui fonctionne comme précurseur de la sécrétion des estrogènes, aurait un effet antalgique^(5, 6).

■ 3- Le diagnostic de syndrome fibromyalgique se pose-t-il chez les hommes ?

La réponse à cette question n'est pas si simple, comme en témoigne le travail présenté récemment par l'équipe de Prist à propos de l'étude de 122 patients. Ces auteurs soulignent l'extrême hétérogénéité de cette entité⁽⁷⁾. Cependant, d'après une enquête menée en France⁽⁸⁾, la prévalence de la fibromyalgie chez l'homme est estimée à 0.7% (contre 2% chez la femme).

■ 4- La fibromyalgie serait-elle un phénomène de société ?

Plusieurs auteurs en font une hypothèse physiopathologique. Pour Ginies, pour lequel les liens entre douleur et société constituent une véritable entité qu'il nomme algosociologie, le symptôme fibromyalgique est l'alarme et le témoin que la société met en place pour signaler l'excès de dogmes tel que le rendement toujours croissant et mondialisé⁽⁹⁾. Ainsi écrit-il : « Quand la vie n'a plus de goût, la maladie en crée, même s'il est amer ».

■ 5- La douleur est-elle le seul symptôme ?

La douleur est le signe constant. Elle est chronique et concerne aussi bien la région de la zone cervicale que les

régions dorsale haute ou lombofessière, et peut se manifester par des points douloureux retrouvés aux épaules, régions des trapèzes, coudes, près des hanches, près des genoux (*Figure*). Ces points sont situés au même endroit chez la même patiente et retrouvés d'une consultation à l'autre, ce qui en fait une des caractéristiques de la maladie.

Selon les critères de l'ACR, il faut trouver au moins 11 points sur 18 pour évoquer le diagnostic⁽²⁾. Autres symptômes fréquemment associés à cette douleur : la sensation de fatigue, d'être épuisé dès le matin, d'avoir un sommeil non réparateur et/ou un dérouillage matinal.

■ 6- D'autres douleurs sont-elles possibles ?

Il est nécessaire de demander aux patientes si elles se sont plaintes d'autres douleurs dans le passé ou même au présent. En effet, certains auteurs n'hésitent pas à regrouper sous une seule appellation non seulement le syndrome fibromyalgique mais aussi d'autres syndromes comme le syndrome douloureux temporo-mandibulaire, les douleurs pelviennes chroniques, les céphalées de tension, le syndrome du côlon irritable par exemple.

Points communs à ces troubles, une amplification de la douleur, une dysrégulation des afférences périphériques et centrales modifiant ainsi la perception de la douleur, une détresse psychologique à l'origine d'une somatisation à laquelle s'associent anxiété et dépression⁽¹⁰⁾.

■ 7- Y a-t-il des facteurs déclenchant ?

Ils sont inconstants. Des traumatismes physiques mais aussi psychologiques peuvent être des éléments déclenchants plus d'une fois sur deux.

Par exemple, l'interrogatoire retrouve

dans près d'un cas sur quatre un épisode récent de choc cervical⁽¹¹⁾.

Parmi les traumatismes d'ordre psychologique, on citera une situation de stress, un deuil dans le sens large du terme, un changement professionnel ou conjugal, des notions de maltraitance ou d'abus sexuels dans l'enfance⁽¹²⁾.

■ 8- Est-ce une affection chronique ?

Il s'agit bien d'un syndrome douloureux chronique qui peut évoluer par intermittence, avec des rémissions, être fluctuant, avec des périodes de crise sur un fond douloureux permanent.

■ 9- Pourquoi et comment évaluer ?

Faire décrire au patient sa douleur, en préciser les caractéristiques et les retentissements appartient à l'évaluation d'un patient douloureux chronique⁽¹³⁾. L'évaluation permet aussi de laisser une trace écrite qui montre au patient que l'on a bien entendu sa plainte. De plus, utiliser des échelles d'évaluation offre au personnel soignant le meilleur moyen d'avoir un langage commun et reproductible.

En pratique, on évaluera l'intensité de la douleur avec l'Echelle Numérique souvent mieux comprise que l'Echelle Visuelle Analogique. L'évaluation plus spécifique de la fibromyalgie sera facilitée par le FIQ, adaptation française du Fibromyalgia Impact Questionnaire anglo-saxon qui analyse non seulement la douleur mais aussi l'anxiété, la dépression, le handicap fonctionnel du patient et son bien-être⁽¹⁴⁾.

■ 10- Le syndrome fibromyalgique est-il toujours isolé ?

On pose le diagnostic de syndrome fibromyalgique lorsqu'il s'agit de patientes sans autre morbidité, donc

ayant un bilan biologique et radiologique normal. Cependant, le syndrome peut accompagner d'autres affections, comme par exemple le syndrome de Gougerot-Sjögren, une dysthyroïdie, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus, une hépatite virale et autres viroses. On parle alors de fibromyalgie concomitante. Il est aussi possible qu'une prise de certains médicaments, en particulier d'anti-aromatases, de statines et d'anti-viraux, déclenche un syndrome fibromyalgique⁽¹⁵⁾.

■ 11- La fibromyalgie : « est-ce dans leur tête ? »

Dans le sens commun du terme, aucun travail sérieux n'a pu démontrer que la fibromyalgie relevait d'une pathologie psychiatrique. En revanche, il est vrai que la patiente ressent le syndrome fibromyalgique comme une affection plus sévère que d'autres maladies douloureuses chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde⁽¹⁶⁾.

A contrario, du point de vue physiopathologique, il existe bien un dysfonctionnement des fonctions centrales de la douleur situées dans le cerveau. La preuve par l'imagerie est apportée par des études en IRM fonctionnelle qui montrent par exemple une réduction du flux sanguin du thalamus et du noyau caudé, structures impliquées dans l'intégration des phénomènes douloureux⁽¹⁷⁾.

■ 12- La fibromyalgie est-elle une forme de dépression ?

La douleur, la fatigue, les troubles du sommeil peuvent être des symptômes de dépression. Mais la dépression a des caractéristiques qui correspondent à des troubles de l'humeur que l'on ne retrouve que dans environ 30% des cas chez les patientes fibromyalgiques⁽¹⁸⁾. Il faut cependant préciser qu'une fois sur deux des antécédents de syndrome dépressif sont reconnus. L'anxiété est aussi retrouvée chez plus d'une patiente

sur deux. Aussi sera-t-il nécessaire à un moment donné d'une consultation de tenir compte d'un syndrome dépressif ou d'une anxiété à traiter en tant que tels. En effet, leur persistance durant le syndrome fibromyalgique peut mettre en échec une thérapeutique pourtant adaptée⁽¹⁹⁾.

■ 13- Quelles sont les causes de la fibromyalgie ?

Les causes de la fibromyalgie sont de mieux en mieux connues mais justifient la poursuite des travaux de recherche. Il existe donc non seulement une dysfonction des centres de la douleur mais aussi une hyperactivité de ces centres et une anomalie de la réponse au stress. S'y ajoute une diminution des contrôles inhibiteurs de la douleur^(20, 21).

Comme nous l'avons vu plus haut, une perturbation neuro-hormonale explique la plus grande fréquence de cette pathologie dans le sexe féminin. Des facteurs socio-culturels et psychologiques, sur un terrain prédisposant, aggravent des facteurs de chronicité et contribuent aux phénomènes douloureux⁽²²⁾. Ces perturbations d'origine centrale et émotionnelle expliquent l'échec d'un certain nombre de traitements, en particulier antalgique périphérique ou anti-inflammatoire.

■ 14- Y a-t-il un ou plusieurs traitements de la fibromyalgie ?

La fibromyalgie est un syndrome douloureux chronique multifactoriel avec donc une perturbation d'origine centrale qui probablement précède la survenue des symptômes. Cette complexité implique l'association de plusieurs traitements, d'ordre pharmacologique et non pharmacologique. Il est même recommandé depuis peu de donner la priorité aux traitements non pharmacologiques⁽²³⁾.

■ 15- Que peut-on proposer comme thérapeutiques non pharmacologiques ?

Il s'agit d'abord de lutter contre la sédentarité qui favorise les poussées douloureuses et la kinésiophobie (peur du mouvement par peur d'avoir mal)⁽²⁴⁾. Encourager la patiente à pratiquer régulièrement une activité physique, un sport qu'elle connaît, est fondamental. On peut lui faire comprendre l'intérêt de ce traitement comme étant une façon de stimuler ses endorphines.

On pourra s'aider de séances de kinésithérapie avec rééducation, exercices d'étirements, en se méfiant des massages trop profonds qui reproduisent les douleurs. La sophrologie, la relaxation et l'hypnose ont apporté la preuve de leur efficacité dans ce type de douleur quand elles sont bien adaptées à la patiente⁽²⁵⁾. Le rôle du conjoint, de la famille, voire des associations de patients est à encourager. Il peut s'inclure dans ce que l'on appelle l'abord cognitivo-comportemental, c'est-à-dire schématiquement amener la patiente et son entourage à changer leur façon de pensée pour modifier ses mauvaises habitudes comme par exemple l'excès de sédentarité⁽²⁶⁾.

■ 16- Peut-on attendre un bénéfice d'une cure thermale ?

Une cure de thalassothérapie et surtout une cure thermale dans certains centres thermaux adaptés à ce type de douleur peuvent permettre à la patiente de démarrer des exercices physiques réguliers, de bénéficier d'un reconditionnement à l'effort, d'exercices de sophrologie, relaxation voire hypnose dont on a vu précédemment le bénéfice⁽²⁷⁾. Ainsi, au sein d'une cure thermale, peuvent être proposées 6 recommandations de l'Eular sur 9⁽²⁸⁾.

■ 17. De quels traitements antalgiques peuvent-ils bénéficier ?

Les traitements médicamenteux ont pour rôle de diminuer l'intensité de la douleur et de permettre ainsi à la patiente d'envisager une activité physique régulière.

On commencera par le tramadol, seul antalgique ayant apporté la preuve d'un effet positif dans la fibromyalgie. Cette molécule a un effet antalgique global, mais ne soulage pas de façon significative les points douloureux décrits par les critères⁽²⁹⁾. Les effets indésirables, même à faible posologie, entraînent addiction et dépendance, mais aussi nausées, vomissements, sédation, malaises avec parfois chutes voire aggravation d'une dépression. L'association tramadol-paracétamol éviterait ces inconvénients⁽³⁰⁾.

■ 18. Pourquoi prescrit-on des antidépresseurs, des anticonvulsivants ?

Les anti-dépresseurs et anti-convulsivants sont proposés pour leur action antalgique centrale à dose progressive. Il est donc indispensable de bien prévenir la patiente qu'ils sont prescrits comme antalgiques et non pour leur indication habituelle. Aucune de ces molécules n'a bénéficié de l'AMM en France.

Les antidépresseurs se classent actuellement en 3 catégories : les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine^(31, 32).

Les imipraminiques sont prescrits à la posologie moyenne de 25 à 50 mg/jour. Ils ont un effet bénéfique sur les troubles du sommeil, sur la douleur, le dérouillage matinal et l'anxiété. Mais le bénéfice

tant à s'épuiser avec le temps. Les effets indésirables sont la sédation, les effets anti-cholinergiques, la prise de poids et l'allongement de QT.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine se distinguent de la famille des imipraminiques par une plus grande affinité pour les neuro-récepteurs et une meilleure tolérance. Deux molécules sont actuellement proposées : le milnacipran à une posologie de 100 à 200 mg/jour et la duloxetine de 60 à 120 mg/jour. Les deux effets indésirables les plus fréquents sont nausées et céphalées puis bouche sèche, insomnie, constipation et fatigue. Il faut les prescrire de façon très prudente chez des patients dépressifs^(33, 34).

Les antiépileptiques de nouvelle génération qui ont été étudiés dans la fibromyalgie sont la gabapentine et la prégabaline. La gabapentine est proposée entre 100 et 600 mg/jour et la prégabaline autour de 450 mg/jour à commencer progressivement en raison des effets indésirables comme céphalées, malaises, sédations, nausées, somnolence et œdème^(35, 36).

■ 19. Quels sont les médicaments à éviter ?

Les morphiniques n'ont pas fourni la preuve d'un effet antalgique adapté à la fibromyalgie, probablement en raison d'une saturation des récepteurs. La fibromyalgie n'est donc pas une indication des morphiniques⁽³⁷⁾.

Les stéroïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas non plus recommandés dans le traitement de ce syndrome.

Les antiépileptiques classiques comme le clonazepam n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité quelconque dans la fibromyalgie. De plus, le clonazepam perturbe le sommeil et fait donc courir le risque d'aggraver la symptomato-

logie. Autre effet indésirable de cette molécule : une tendance à l'accoutumance et à la dépendance⁽³⁸⁾.

■ 20. Doit-on traiter les troubles du sommeil ?

Il semble indispensable de traiter les troubles du sommeil dont on connaît non seulement la fréquente association à la fibromyalgie mais aussi un probable mécanisme physiopathologique⁽³⁹⁾. Pour cette indication, on préférera donc les hypnotiques aux benzodiazépines. Rappelons la nécessité de prendre aussi en charge dans ce contexte anxiété et dépression, facteurs perturbant le sommeil.

■ Conclusion

En conclusion, du fait de la chronicité de ce syndrome, il est nécessaire que les patientes sachent que l'effet du traitement est rarement spectaculaire et nécessite une prise en charge longue. Il est indispensable d'abord de confirmer le diagnostic de fibromyalgie puis d'expliquer à la patiente son affection en l'informant notamment sur les quelques bases physiopathologiques. La connaissance de ces renseignements va l'aider à s'adapter à des changements de situation, à maîtriser le stress. Nous avons vu que le diagnostic de syndrome fibromyalgique répond à des critères précis et relève de phénomènes physio-pathologiques plurifactoriels. Cette complexité justifie de façon indispensable la participation de la patiente à sa prise en charge thérapeutique. Ainsi ce syndrome douloureux chronique nécessite-t-il l'adaptation aussi bien des médecins que du patient⁽⁴⁰⁾. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Halioua B, Perrot S, Robert C. La fibromyalgie, une si longue route. In *Presse ed 2008* : 127p.
- 2- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 160-72.
- 3- Branco JC, Saraiva F. Fibromyalgia syndrome : A european epidemiological survey. *Eular 2005 : Abstract Sat 0452*.
- 4- Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mal Psychiatry* 2004 ; 9 : 730-1.
- 5- Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI. Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia : a promising paradigm. *Pain* 2000 ; 86 : 213-5.
- 6- Marchand S. Influences des hormones sexuelles sur les mécanismes endogènes impliqués dans le développement et la persistance de la douleur. Congrès SFETD, Nantes 2006 Nov : Douleurs CS04.
- 7- Prist V, Dewilde VA, Masquelier E. Le syndrome de fibromyalgie chez l'homme existe-t-il ? Une étude observationnelle de 122 patients FMS suivis dans un centre multidisciplinaire universitaire de douleur chronique. *Douleurs* 2008 ; vol9 : 95.
- 8- Bannwarth B, Blotman F, Coubère JP, et al. Données sur la prévalence de la fibromyalgie en France. Congrès SFR 2-5 décembre 2007.
- 9- Ginies P. La fibromyalgie, quelles causes ? *Lettre du Rhumatologue* 2002 ; 339 : 3-5.
- 10- Diatchenko L, Nackleya G, Slade GD, Fillinquin RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders. Pathway of vulnerability. *Pain* 2006 ; 123 : 5226-30.
- 11- Buskila D, Neuman L, Vaisberg G, et al. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury : a controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 446-52.
- 12- Mc Beth J, Mac Farlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AS. The association between tender points psychological distress and adverse childhood experiences. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1397-404.
- 13- HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. *Recommandations Professionnelles. Consensus formalisé. Décembre 2008*.
- 14- Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome : validation of the QLF, the French Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1054-9.
- 15- Kahn MF. Fibromyalgie : où en est-t-on ? *Rev Prat* 2003 ; 53 : 1865-75.
- 16- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life : a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 475-9.
- 17- Giesecke T, Clauw DJ, Grant MAB, Williams DA, Gracely RH. The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI (fMRI) of pain processing in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 5236.
- 18- Thieme K, Turk Cd, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome : relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004 ; 66 : 837-44.
- 19- Nicholas MK. Mental disorders in people with chronic pain. An international perspective. *Pain* 2007 ; 129 : 231-2.
- 20- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001 ; 91 : 165-75.
- 21- Weingent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998 ; 315 : 405-12.
- 22- Houveganel E. Physiopathologie de la douleur fibromyalgique. *Rev Rheum* 2003 ; 70 : 214-20.
- 23- Geenen R. Psychological approaches to management of fibromyalgia. *Eular 2008, Paris : SPO124*.
- 24- Vlaeyen JWS. Place du concept de « peur de bouger » : (ré)apparition du « mal » dans l'analyse et la réhabilitation comportementale des lombalgies chroniques. *Doul Analg* 1999 ; 4 : 281-8.
- 25- Coichard CG, Cabane J, Berenbaum F, Boureau F. Intérêt d'une prise en charge pluri-modale et pluri-disciplinaire du patient fibromyalgique. *Rev Rheum* 2003 ; 70 : 354-7.
- 26- Sichére P, Laroche F. Le syndrome fibromyalgique : nouvelles approches physio-pathologiques et thérapeutiques. *Synoviale* 2006 ; 147.
- 27- Sichére P, Françon A, Forestier R. Fibromyalgie et thermalisme. *Journée de la Société Française d'Hydrologie. Paris, 22 janvier 2009*.
- 28- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 536-41.
- 29- Russell I, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 250-7.
- 30- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain : a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003 ; 114 : 537-45.
- 31- Arnold LM. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Therapy* 2006 ; 8 : 212-32.
- 32- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004 ; 292 : 2388-95.
- 33- Branco JC, Perrot S, Bragee G, Zachrisson O, Mikkelsen K, Mainguy Y, Pezous N. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia syndrome : a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eular 2008, Paris : THU0365*.
- 34- Russell J, Mease P, Smith TR, et al. Efficacy and safety of Duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder : results from 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008 ; 136 : 432-44.
- 35- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 1336-44.
- 36- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease P, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1264-71.
- 37- Trèves R, Bannwarth B, Bertin P, Javier RM, Glowinski J, Le Bars M, Perrot S. Les Recommandations de Limoges. Usage de la morphine dans les douleurs rhumatismales non cancéreuses. *Douleurs* 2000 ; 1 : 33-8.
- 38- Clère F, Henry F, Perriot M. Quelle place pour le clonazepam dans la douleur chronique ? *Douleurs* 2006 ; 6 : 314-7.
- 39- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1975 ; 38 : 35-44.
- 40- Sichére P. Fibromyalgie : le point sur les traitements médicamenteux. *Synoviale* 2008 ; 165 : 24-6.

Tolérance des anti-TNF. Données actualisées

PASCAL HILLIQUIN

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

L'utilisation croissante depuis près d'une dizaine d'années des inhibiteurs du TNF a permis une meilleure connaissance de la toxicité potentielle de ces molécules. Des données récentes suggèrent un profil de tolérance sensiblement différent entre le récepteur soluble (étanercept) et les anticorps monoclonaux (infiximab, adalimumab), en particulier pour le risque infectieux, qui reste la principale préoccupation lors de la prescription de ces traitements.

Risque de pneumopathie infectieuse sévère

Le registre des biothérapies de la BSR (*British Society of Rheumatology*) a permis le suivi de 9.882 patients ayant une PR et traités par anti-TNF, dont 5.265 par étanercept, 3.569 par infiximab et 3.907 par adalimumab ; 2.511 de ces patients avaient reçu plus d'un anti-TNF⁽¹⁾. Le groupe contrôle était constitué de 2.883 sujets ayant une PR et recevant un traitement de fond (TDF) conventionnel. Un total de 774 infections respiratoires basses considérées comme sévères a été identifié, dont 469 sous anti-TNF, 177 chez des patients exposés préalablement à un anti-TNF et 128 sous TDF conventionnel. L'incidence de ces infections est apparue plus basse sous anti-TNF (21/1.000 patients années [PA])

que sous TDF conventionnel (24,6/1.000 PA), conférant, après ajustement, un risque relatif à 0,79 (0,58-1,07) sous anti-TNF. L'incidence des infections sévères était plus basse sous étanercept (16,4/1.000 PA), que sous infiximab (25,1/1.000 PA) ou adalimumab (24,9/1.000 PA), conférant un risque relatif, comparativement à l'étanercept, de 1,56 (1,25-1,95) pour l'infiximab et de 1,53 (1,21-1,94) pour l'adalimumab. Les résultats étaient identiques en ne prenant en compte que le 1er anti-TNF reçu. Le taux d'infections sévères est apparu plus élevé pendant les 90 premiers jours de traitement sous infiximab (49,5/1.000 PA), comparativement aux TDF conventionnels. Six cas de pneumocystose et 8 de légionellose ont été recensés, uniquement chez les patients recevant un anti-TNF. La durée d'hospitalisation était en moyenne de 6 jours chez les patients sous anti-TNF et de 7 chez ceux recevant un TDF conventionnel. Le taux de mortalité à 30 jours a été calculé à 9% (40/469) sous anti-TNF et à 19% (24/128) sous TDF conventionnel, conférant un risque relatif de 0,54 (0,31-0,96) pour les anti-TNF. Le taux de mortalité à 30 jours chez les patients préalablement exposés à un anti-TNF était de 33% (59/177).

Tuberculose sous anti-TNF

Les données de l'observatoire RATIO ont permis de recenser au cours d'une période de 3 ans, en France, 69 cas de tuberculose survenant chez des patients recevant un anti-TNF pour une PR (n=40), une spondylarthropathie (n=18), une colite (n=9), un psoriasis (n=1) ou une maladie de Behçet (n=1)⁽²⁾. L'infiximab était incriminé 36 fois, l'adalimumab 28 fois et l'étanercept 5 fois. Pour chaque cas, 2 sujets traités par anti-TNF ont été utilisés comme contrôles, appariés selon le sexe et la pathologie traitée. Aucun des sujets atteints de tuberculose n'avait reçu une chimioprophylaxie, alors que selon les recommandations en vigueur, au moins 40% d'entre eux auraient dû en bénéficier. La tuberculose était extra pulmonaire dans 61% des cas. Le délai médian entre le début du traitement anti-TNF et la survenue de la tuberculose était de 12 mois, et celui entre le début du dernier anti-TNF utilisé et la survenue de la tuberculose était de 9,9 mois. L'incidence de la tuberculose, ajustée selon l'âge et le sexe, a été calculée à 116,7/100.000 PA. Le SIR (*Standardized Incidence Ratio*), permettant une

comparaison par rapport à la population générale, s'établit globalement à 12,2 (IC 95% : 9,7-15,5). Il est en fait plus élevé pour l'infliximab (18,6 ; 13,4-25,8) et l'adalimumab (29,3 ; 20,3-42,4) que pour l'éta-nercept (1,8 ; 0,7-4,3), l'augmentation du risque n'étant pas statistiquement significative pour ce dernier. Les résultats sont semblables lorsque l'analyse est faite par pathologie, PR ou spondylarthropathies. L'étude cas contrôles a par ailleurs montré que le traitement par anticorps monoclonal était un facteur de risque indépendant de tuberculose (infliximab : RR = 13,3 ; 2,6-69 ; adalimumab : RR = 17,1 ; 3,6-80,6), les autres facteurs de risque identifiés étant l'âge, la 1^{ère} année de traitement par anticorps monoclonal et le fait d'être né dans une zone d'endémie tuberculeuse.

Risque de zona sous anti-TNF

Le registre allemand RABBIT a inclus des patients ayant une PR, entre mai 2001 et décembre 2006, lors de l'initiation d'un agent biologique (anti-TNF ou anakinra) ou lors du changement du TDF conventionnel⁽⁹⁾. L'objectif était

d'évaluer le risque de zona sous anti-TNF. L'analyse concerne 5040 patients, dont 591 traités par infliximab, 1423 par adalimumab et 1252 par éta-nercept ; 86 épisodes de zona ont été recensés chez 82 patients. Trente neuf cas ont été attribués aux anticorps monoclonaux anti-TNF, 23 à l'éta-nercept et 24 à un TDF conventionnel. L'incidence a été calculée à 11,1/1.000 PA (IC : 7,9-15,1) pour les anticorps monoclonaux, 8,9 (5,6-13,3) pour l'éta-nercept et 5,6 (3,6-8,3) pour les TDF conventionnels. Après ajustement pour l'âge, la sévérité de la PR et l'utilisation de corticoïdes, le risque de zona est apparu significativement augmenté avec les anticorps monoclonaux comparativement aux TDF conventionnels (RR=1,82 ; 1,05-3,15), ce qui n'était pas le cas pour les anti-TNF dans leur ensemble (RR=1,63 ; 0,97-2,74) ou l'éta-nercept (RR=1,36 ; 0,73-2,55).

Risque de lymphome sous anti-TNF

L'observatoire RATIO a permis de recenser au cours d'une période de 3 ans, les cas de lymphome chez des patients traités par anti-TNF, quelle que

soit l'indication⁽⁴⁾. Comme précédemment, deux témoins traités par anti-TNF ont été associés à chaque cas. Trente huit cas de lymphome ont été recensés, dont 31 lymphomes non hodgkiniens, 5 lymphomes de Hodgkin et 2 lymphomes « Hodgkin-like ». Le taux d'incidence standardisé des lymphomes sous anti-TNF a été calculé à 42,1/100.000 patients années (PA). Le SIR, comparant l'incidence des lymphomes au cours du traitement par anti-TNF par rapport à la population générale, s'établit à 2,4 (IC 95% : 1,7-3,2), correspondant au taux attendu dans la PR. Le SIR était plus élevé pour l'adalimumab (4,1 ; [2,3-7,1]) et l'infliximab (3,6 ; [2,3-5,6]) que pour l'éta-nercept (0,9 ; [0,4-1,8]). L'étude cas témoins a en outre permis de montrer que l'exposition aux anticorps monoclonaux était un facteur de risque indépendant de lymphome, le risque relatif étant de 4,73 (1,27-17,65) pour l'adalimumab et de 4,12 (1,36-12,49) pour l'infliximab, comparativement à l'éta-nercept. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Dixon WG., Hyrich KL., Watson KD., Lunt M. The influence of anti-TNF therapy upon the incidence and severity of serious lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis: results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology*; 2008 - Abstract 157
- 2- Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
- 3- Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
- 4- Mariette X., Tubach F., Bagheri H. et al. Chez les patients traités par anti-TNF, le risque de lymphome est plus élevé sous infliximab ou adalimumab que sous éta-nercept: Résultats de l'observatoire RATIO. *Revue du rhumatisme* 75(2008) 970-971

Pré-Programme Scientifique

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Congrès

**Vendredi 5
et Samedi 6 Février 2010**

A l'Automobile Club de France,
6 Place de la Concorde - 75008 Paris

Sous le Parrainage de la SFR



Président : Dr Paul H. Benamou

**Vendredi
5 Février 2010
soirée**

◆ **20h00** Accueil - Enregistrement

◆ **20h30**

> **Symposium Ostéoporose**

avec le soutien institutionnel de AMGEN

Modérateurs : Pr. Philippe Orcel et Pr. Patrice Fardellone

**Physiologie osseuse et traitement de
l'ostéoporose post-ménopausique :**

Agir en connaissance de cause!

Pr. Patrice Fardellone (Amiens),

Pr. Marie-Christine De Vernejoul (Lariboisière),

Dr. Mickaël Rousière (St Antoine),

Dr. Pierre Khalifa (Paris)

22h00 Cocktail dînatoire

Samedi 6 Février 2010

8h00 Accueil - Enregistrement - Pause café - Visite de l'exposition

◆ **8h50 > Introduction du Président**

Dr. Paul H. Benamou

◆ **9h00 > Sujets d'actualité**

Modérateur : ND

• Myélopathie cervicarthrosique – Quelle chirurgie ?

Pr. Yves Keravel

• Hyperparathyroïdies primitives et secondaires (diagnostic différentiel)

Dr. Catherine Cormier

◆ **9h40 > Pathologie microcristalline en dehors de la goutte**

Pr. Thomas Bardin

10h10 - 10h40 Pause café - Visite de l'exposition

◆ **10h40 > Maladie de Paget en 2010**

Pr. Maurice Audran

◆ **11h00 > Arthrose**

Modérateur : ND

• Tissu osseux et cartilage

Pr. Patrice Fardellone

• Perspectives d'avenir dans le traitement de l'arthrose

Pr. Xavier Chevalier

◆ **12h00 > Spondylarthropathies**

Modérateur : ND

• Caractéristiques du rhumatisme psoriasique

Pr. Bernard Fournié

◆ **12h30 > Sclérodemie**

Pr. Yannick Allanore

13h00 Cocktail déjeunatoire au sein de l'exposition

◆ **14h00 > Polyarthrite Rhumatoïde :**

Modérateur : ND

• Caractéristiques des polyarthrites du sujet âgé

Pr. Jean-Marie Le Parc

• Nouveautés thérapeutiques

Pr. Thierry Schaefferbeke

• Dépistage des tuberculoses latentes

Pr. Michel Aubier

◆ **15h30 > Ostéoporose**

Modérateur : ND

• Que faire devant une ostéoporose
qui évolue défavorablement sous traitement ?

Pr. Erick Legrand

• Ostéoporoses inflammatoires : mode d'action différentiel

Dr. Karine Briot

• Ostéoporose : quelle place pour les cyphoplasties ?

Dr. Caroline Parlier-Cuau

16h30 - 17h00 Pause café - Visite de l'exposition

◆ **17h00 > 2 Ateliers interactifs en parallèle**

Amphithéâtre

• Peau et anti TNFα

Pr. Olivier Chosidow

Salle Panhard

• Prévention primaire et secondaire
des fractures de l'ESF

Dr. Bernard Verlhac, Dr. Jean-Laurent Le Quintrec

◆ **17h45 > Orthopédie**

Modérateur : ND

• Descellement des prothèses de hanche :
clinique, imagerie, traitement

Dr. Gérard Morvan, Dr. Patrick Mamoudy

• Chirurgie du pied diabétique

Pr. Marino Delmi (Genève)

◆ **18h45 > Informations professionnelles et/ou syndicales**

Modérateur : ND

• « Qu'avez-vous obtenu pour les rhumatologues au cours des négociations ? »

Dr. Jean-François Rey (CSMF) - Dr. Christian Jeambrun

Dr. Djamel Dib (FMF) - Dr. Vincent Diebolt (SNMR)

19h30 Cocktail et dîner de clôture