

Les patients souffrant de rhumatismes systémiques du tissu conjonctif reçoivent habituellement plus d'un médicament; la comorbidité ou la présence de maladies concomitantes pourrait augmenter plus encore le nombre des médicaments. Il convient donc d'être vigilant sur les interactions entre molécules. Sur la base de notre expérience en cas d'infections bactériennes chez les patients recevant du bosentan, nous recommandons d'autres antibiotiques que la clarithromycine.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222–8.
- [2] Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
- [3] Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–44.
- [4] Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:1089–115.
- [5] Dingemans J, Schaarschmidt D, van Giersbergen PL. Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:293–301.
- [6] van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:113–8.
- [7] van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of bosentan and its interaction with ketoconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:589–95.
- [8] Treiber A, Schneider R, Hausler S, et al. Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: Inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporin A, rifampicin, and sildenafil. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1400–7.
- [9] Rodrigues AD, Roberts EM, Mulford DJ, et al. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes. Major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. *Drug Metab Dispos* 1997;25:623–30.

Paola Caramaschi*

Helal Mahamid

Lisa Maria Bambara

Domenico Biasi

*Service de médecine clinique expérimentale,
polyclinique G.B. Rossi, université de Vérone, Piazzale
Scuro, 37134 Vérone, Italie*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paola.caramaschi@azosp.vr.it
(P. Caramaschi).

12 octobre 2009

doi:10.1016/j.rhum.2009.11.012

Rechute d'une sarcoïdose sévère avec localisation péritonéale atypique après traitement par agents bloqueurs du TNF α . Efficacité du rituximab, à propos d'un cas^{*}

Mots clés :

Sarcoïdose

Péritoine

Rituximab

Résistance aux agents bloqueurs du TNF α

^{*} Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2009.11.005).

Une patiente à peau noire de 50 ans a été hospitalisée pour lombalgie inflammatoire et syndrome douloureux abdominal. Les scanners thoracique et abdominal ont montré de multiples nodules pulmonaires, des adénopathies médiastinales et mésentériques et des ganglions péritonéaux. Le diagnostic de sarcoïdose a été fait devant la présence d'une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la présence de granulomes non caséux sur la biopsie des ganglions lymphatiques et des nodules péritonéaux.

Un traitement par corticoïdes (1 mg/kg par jour) a entraîné une amélioration spectaculaire, mais avec l'apparition de nombreux effets indésirables tels qu'une fracture vertébrale, un diabète et dyslipidémie. Un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) (15 mg/semaine) n'a pas permis de réduire la corticodépendance, ni d'empêcher l'apparition d'une sarcoïdose osseuse localisée au semi-lunaire et aux deux genoux. Après la régression initiale des lésions thoraciques, celles-ci ont toutes réapparues. Trois perfusions d'infliximab (5 mg/kg) à huit semaines d'intervalle associées à un traitement concomitant par MTX et corticoïdes ont entraîné la régression des lésions thoraciques, mais les lésions péritonéales se sont étendues trois mois après la troisième perfusion. De nouvelles biopsies péritonéales ont confirmé la sarcoïdose et l'absence de lymphome et de tuberculose. L'infliximab a été interrompu après deux autres perfusions, en raison d'une asthénie importante, d'une perte de poids et du développement d'une masse lombaire sarcoïdiforme sous-cutanée, confirmée par une nouvelle biopsie. Trois semaines après l'arrêt du MTX et de l'infliximab, deux perfusions de rituximab ont amélioré progressivement l'état de la patiente. Douze mois plus tard, son état général était bon. L'ECA était normalisée, ainsi que les scanners thoracique et abdominal, permettant une diminution des corticoïdes (2,5 mg/j).

La sarcoïdose osseuse est plus fréquente chez les patients noirs et lorsque la maladie est sévère (multiviscérale, lésions chroniques pulmonaires ou lésions cutanées). L'atteinte péritonéale est rare (21 cas rapportés). Le traitement repose sur les corticoïdes et parfois sur le MTX. La formation de granulomes est la conséquence d'une réponse immunitaire antigène-dépendante, mettant en jeu les lymphocytes T avec au centre de la lésion les T CD4⁺ et les macrophages, produisant des cytokines (IL2, IFN β , TNF α) et à la périphérie, les TCD8⁺ et les lymphocytes B [1]. Les agents bloqueurs du TNF α ont été utilisés dans le traitement de la sarcoïdose. Bien que de bonnes réponses à l'éta nercept aient été décrites dans certains cas isolés [2], une étude ouverte chez des patients ayant une sarcoïdose stades II et III a montré une aggravation pour 11 des 16 patients [3]. De plus, trois cas de sarcoïdose induite par l'éta nercept et résolutive après l'arrêt du traitement ont été publiés [4,5]. L'infliximab en revanche a montré son efficacité dans le traitement de la sarcoïdose réfractaire [6]. Cependant, des cas de sarcoïdose pulmonaire apparue sous infliximab ont récemment été décrits chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [7] ainsi qu'une neurosarcoïdose chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et traité par infliximab [8].

Les différences de fixation de ces deux agents bloqueurs du TNF α peuvent être à l'origine de différences d'effets sur l'activation du complément et l'apoptose. Dans les granulomes sarcoïdiformes, les événements apoptotiques sont diminués et l'infliximab induit une apoptose dans les monocytes activés alors que l'éta nercept ne le fait pas. L'éta nercept ne lyse pas les cellules TCD4⁺ exprimant le TNF α et neutralise préférentiellement le TNF α soluble, préservant à un certain degré les mécanismes de la formation du granulome. Dans notre cas, l'infliximab a induit une poussée de la maladie, mais le rituximab s'est montré efficace sur toutes les lésions. Deux cas seulement témoignant d'une bonne efficacité du rituximab ont été publiés [9–10]. Le rituximab inhibe l'antigène CD20 des lymphocytes B présents à la périphérie du granulome, induisant une apoptose. Il est nécessaire de réaliser d'autres études pour savoir si

l'inhibition des lymphocytes B peut représenter une nouvelle cible thérapeutique dans la sarcoidose réfractaire.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: Update. *Semin Diagn Pathol* 2007;24:150–61.
- [2] Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30:1864–7.
- [3] Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–85.
- [4] González-Lopez MA, Blanco R, González-Vela MC, et al. Development of Sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:817–20.
- [5] Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, et al. Development of sarcoidosis in etanercept treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:1969–71.
- [6] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–71.
- [7] O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:978–81.
- [8] Sturfelt G, Christensson B, Bynke G, et al. Neurosarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2007;34:2129–31.
- [9] Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913–20.
- [10] Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, et al. Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis. *Joint Bone Spine* 2008;75:698–9.

Virginie Dasilva^a

Véronique Breuil^a

Patrick Chevallier^b

Liana Euler-Ziegler^{a,*}

^a Service de rhumatologie, CHU de l'Archet I, université de l'Archet, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, 06200 Nice, France

^b Service de radiologie, CHU de l'Archet I, université de l'Archet, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, 06200 Nice, France

* Auteur correspondant. Faculté de médecine de Nice, université Sophia-Antipolis, Nice, France.

Adresse e-mail : lziegler@unice.fr (L. Euler-Ziegler).

20 avril 2009

doi:10.1016/j.rhum.2009.04.011

Coûts socioéconomiques du traitement des ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique : étude pilote d'observation en Italie[☆]

Mots clés :

Sclérodémie systémique
Traitement de l'ulcère digital
Structure de soins
Inducteur de coût

1. Introduction

La fréquence des ulcères digitaux (UD), localisés à l'extrémité des doigts ou des orteils, est estimée entre 30 et 50 % chez les

patients atteints d'une sclérodémie systémique (SS) [1]. Elle était de 48 % dans une population de 1012 patients italiens atteints de SS et selon les sous-groupes de 51 % dans les SS cutanées limitées, 43 % dans les SS cutanées diffuses, 51 % chez les patients porteurs d'anticorps anti-Scl70 et 42 % chez ceux porteurs d'anticorps anti-centromère [2]. Il a été montré que les perfusions intraveineuses (IV) d'iloprost amélioraient la guérison des UD [3–5] et ce traitement a été considéré comme ayant un haut niveau de preuve dans les récentes recommandations de Eustar pour le traitement de la SS [6]. Son administration n'est possible qu'en milieu hospitalier et pour cette raison, ces traitements sont très coûteux pour le système de santé. Le but de notre étude a été d'évaluer les coûts socioéconomiques du traitement des UD dans un groupe de patients atteints de SS.

2. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur les dossiers médicaux de 20 patients atteints de SS qui ont été hospitalisés dans l'unité de rhumatologie de l'hôpital universitaire de Padoue. Leurs caractéristiques démographiques sont présentées au **Tableau 1**. Avant traitement, les patients avaient un nombre moyen d'UD de 3,5. Seize patients ont été traités par iloprost, administré en perfusion IV de six heures selon des cycles de traitement de trois à cinq jours consécutifs. Quatre patients, qui ne toléraient pas l'iloprost, ont été traités par alprostadil, administré en perfusions IV de trois heures, selon des cycles de cinq jours consécutifs. Dix-sept patients ont été traités dans une structure d'hôpital de jour (HDJ) avec une moyenne de 4,3 perfusions par cycle. Trois patients ont été traités dans le cadre d'une hospitalisation traditionnelle (durée moyenne de séjour de 13 jours).

Les coûts ont été calculés :

- pour le système de soins de la région de Vénétie (séjours en HDJ, admissions en hospitalisation traditionnelle, remboursement des médicaments et des consultations de médecine générale et de spécialité) ;
- pour le patient (médicaments non remboursés, traitements pharmacologiques et non pharmacologiques) ;
- pour la société (comprenant les coûts directs médicaux et non médicaux énumérés précédemment et les coûts indirects liés à la perte de productivité des patients et des soignants).

Nous avons aussi distingué les coûts selon l'existence ou non de complications des UD et selon les modalités de prise en charge hospitalière.

3. Résultats

Les coûts moyens des UD par patient et par an, avec ou sans complication, sont détaillés au **Tableau 2**. Les UD ont été traités principalement en HDJ avec un coût moyen de 20,032 euros par

Tableau 1

Caractéristiques démographiques des 20 patients atteints de sclérodémie systémique.

Femmes ^b	18 (90 %)
Hommes ^b	2 (10 %)
Âge ^a	51 ± 12 ans
Ancienneté du syndrome de Raynaud ^a	17 ± 12 ans
Ancienneté de la maladie ^a	13 ± 10 ans
Formes cutanées limitées ^b	12 (60 %)
Formes cutanées diffuses ^b	8 (40 %)
Anticorps anticentromère ^b	10 (50 %)
Anticorps anti-Scl70 ^b	10 (50 %)

^a Moyenne ± déviation standard.

^b n (%).

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi: 10.1016/j.jbspin.2009.05.015).