

Affections rhumatismales

Généralités

Bruno Fautrel et Pierre Bourgeois

Service de Rhumatologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Abstract

Overview of Rheumatic Disorders

Of all rheumatic diseases, osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) are the most frequently occurring. Although they differ in pathophysiology and the molecular mechanisms responsible for the destruction of cartilage (since RA is an inflammatory disease and OA is not), there are, however, a certain number of similarities and common pathways in the inflammatory processes of both diseases: mild inflammatory phenomena have been observed during OA, and both interleukin-1 and tumour necrosis factor- α seem to play key roles, as in RA. Although there is a dramatic difference between the 2 diseases in the intensity of inflammation, the inflammatory process is responsible for the synthesis of metalloproteinases and free oxygen radicals, and, subsequently, for progressive cartilage destruction. Both OA and RA engender important costs for the healthcare system. Direct costs result from practitioner visits, drug purchase and management, drug-related adverse effects, management or hospital care; indirect costs are linked to progressive functional disability. Although RA leads to significant individual costs, OA is more problematical for the healthcare system, since its prevalence is far higher than that of RA. Thus, rheumatic diseases have become a major public health problem. Optimal therapeutic strategies need to be determined in order to define the most effective procedure for controlling disease symptoms such as pain, stopping or slowing down disease progression and, finally, keeping patients active. But it is of paramount importance that the gain in efficacy be associated with a gain in drug safety.

Résumé

L'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont, par leur fréquence, au premier rang des maladies rhumatismales. Les mécanismes moléculaires qui sont responsables des dégâts articulaires y sont très différents. Il semble cependant exister des mécanismes lésionnels communs, notamment inflammatoires (interleukine-1 et tumour necrosis factor- α), qui aboutissent à la destruction plus ou moins rapide du cartilage par l'intermédiaire de la production de métalloprotéases et de radicaux libres. Tant l'arthrose que la PR sont responsables de coûts importants pour la société en raison soit du nombre de personnes atteintes, soit du coût des traitements ou de leurs effets indésirables, soit enfin d'une incapacité fonctionnelle croissante avec la progression de la maladie. L'importance des maladies rhumatismales en terme de santé publique nécessite donc d'optimiser la stratégie de prise en charge des patients. Il est nécessaire pour cela de disposer de traitements de plus en plus efficaces, mais aussi de plus en plus sûrs.

Les maladies rhumatismales sont fréquemment considérées comme des pathologies bénignes, principalement en raison de leur mortalité faible par rapport aux maladies cardiovasculaires ou néoplasiques. Elles constituent néanmoins, par leur extrême fréquence, un vrai problème de santé publique. La prévalence des douleurs articulaires a été estimée aux alentours de 20% de la population en Europe et elles ont des conséquences majeures en termes de morbidité et d'incapacité fonctionnelle. Les affections rhumatismales représentent de ce fait un coût important pour la société, comparable, selon une étude canadienne, à ceux liés au cancer.^[1,2]

1. Pathogenèse

L'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (PR) représentent classiquement les deux extrémités du spectre des maladies articulaires. La première est le chef de file des pathologies articulaires mécaniques, la seconde sa contrepartie inflammatoire.

1.1 Pathologie cartilagineuse versus pathologie synoviale

1.1.1 La chondropathie de l'arthrose

L'arthrose est principalement une maladie du cartilage. A l'échelle macroscopique, le pincement radiologique de l'interligne articulaire est la traduction d'irrégularités ou d'ulcérations du revêtement cartilagineux avec exposition progressive de l'os sous-chondral. A l'échelon microscopique, la fragmentation du cartilage s'accompagne de lésions du collagène, principalement de type II, et d'une perte des glycosaminoglycanes, chondroïtine sulfates, kératane sulfates ou acide hyaluronique.

Cette destruction articulaire résulte de l'interaction entre des facteurs mécaniques (activité physique, micro ou macrotraumatismes, surpoids), des facteurs génétiques (antécédents familiaux, anomalie du gène du collagène de type II (Col2A1) ainsi que des facteurs endocriniens, tels que les œstrogènes^[3-9] (tableau I).

1.1.2 La synovite de la polyarthrite rhumatoïde

Même si elle peut toucher parfois d'autres organes, la PR est, à l'origine, une maladie synoviale. La physiopathologie de la PR est encore imparfaitement connue. Les articulations touchées sont le siège d'une intense inflammation synoviale, associant prolifération synoviocytaire et infiltration par des lymphocytes, CD4 ou CD8, et des cellules macrophagiques.^[10] Ces cellules sont à l'origine d'une production de cytokines pro-inflammatoires Th1 [interleukine-1 (IL-1), tumour necrosis factor-α (TNFα)], responsables d'une partie des dégâts articulaires.^[10-12] Des études familiales ont mis en évidence un caractère génétique, reposant sur plusieurs gènes, notamment ceux du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) qui représenteraient environ 30% du risque génétique de la PR. L'haplotype HLA-DR4 a été retrouvé associé à la maladie par certaines équipes ; l'existence d'un épitope commun (motif QR/KRAA) sur la chaîne HLA-DRB1 qui participe à plusieurs molécules HLA-DR, pourrait soit favoriser l'émergence de la maladie, soit être associée à une sévérité supérieure. D'autres gènes sont également incriminés, notamment ceux du TNFα.^[13,14] Le rôle éventuel d'infections, notamment bactériennes ou virales, a été évoqué dans le déclenchement de la maladie ; il n'existe à ce jour aucun consensus définitif.

Tableau I. Facteurs de risque de l'arthrose, en fonction de la localisation (d'après Cicuttini & Spector^[4] et Altman^[9])

	Age	Génétique	Sexe	Œstrogènes	Obésité	Tabac	Facteurs occupationnels
Arthrose digitale	+	+ forme familiale	F > M	Effet protecteur	+		+ utilisation intensive des mains
Coxarthrose	+	+ dysplasie	?				+ soulèvement de charge en flexion de hanche
Gonarthrose	+	+	F > M	Effet protecteur	+	Effet protecteur	+ traumatismes (football) soulèvement de charge en flexion de genou
Arthrose généralisée	+	+	F > M				?

F = féminin; M = masculin; + = facteur de risque.

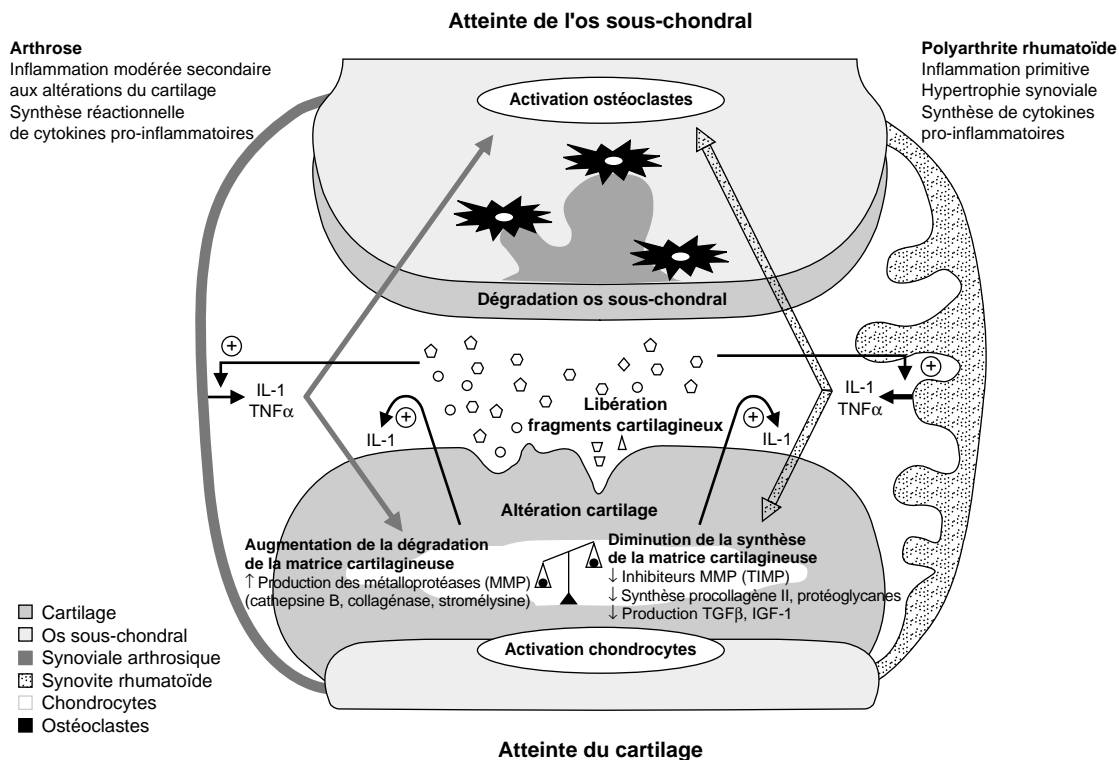


Fig. 1. Mécanismes physiopathologiques communs à la polyarthrite rhumatoïde et à l'arthrose. IGF = insulin growth factors; MMP = métalloprotéases; TGFβ = tissue growth factor-β; TIMP = tissue inhibitors of metalloproteinases.

L'analyse du répertoire des lymphocytes T montre un profil oligoclonal, pouvant traduire une réponse immune dirigée par un antigène particulier.^[15,16] L'implication des lymphocytes T semble particulièrement importante au début de la maladie ; par la suite, les phénomènes inflammatoires articulaires semblent davantage médiés par les monocytes et macrophages.^[11,17]

1.2 Mécanismes effecteurs communs

Bien que l'une soit considérée comme "mécanique" et l'autre comme "inflammatoire", il existe dans ces deux pathologies des mécanismes inflammatoires communs, différant surtout par leur intensité. Notamment, des taux élevés d'IL-1 et de TNFα ont été observés, stimulant la synthèse de métalloprotéases, telles que la stromélysine, des

collagénases ou la cathepsine B. Ces enzymes protéolytiques, avec les radicaux libres (oxyde nitrique), sont les principales responsables des dégradations du cartilage (fig. 1). Alors que, dans la PR, l'inflammation synoviale et articulaire semble être l'origine de la maladie, au cours de l'arthrose, elle semble réactionnelle à la libération de fragments ostéo-cartilagineux qui déclenchent puis entretiennent les phénomènes inflammatoires.^[3,5,7,8,12]

2. Épidémiologie des maladies rhumatismales

On estime en Europe qu'entre 55 et 75 millions de personnes sur un ensemble de 375 millions d'habitants, souffrent de maladies rhumatismales.^[18]

Tableau II. Variation de la prévalence de l'arthrose en fonction de l'âge (d'après Altman^[9])

	<45 ans	45 à 65 ans	>65 ans
Femmes (%)	2	30	68
Hommes (%)	3	24,5	58

2.1 Epidémiologie de l'arthrose

L'arthrose représente bien entendu le contingent le plus important parmi l'ensemble de ces pathologies.

2.1.1 Problème de définition

Il n'existe pas de définition univoque de l'arthrose.^[9] La définition de critères cliniques s'est heurtée à un manque de spécificité ; de ce fait, actuellement, les critères radiographiques de Kellgren et Lawrence sont les plus utilisés, même s'ils ne sont pas toujours corrélés aux signes cliniques.

Une autre difficulté est le caractère hétérogène de l'arthrose. Les principaux sites concernés par l'arthrose primitive sont la main, le genou et la hanche, auxquels s'ajoute l'arthrose "généralisée" ^[9,19] Cette hétérogénéité se retrouve en termes de prévalence, de facteur de risque (tableau I),^[4] d'expression clinique, de rapidité d'évolution et de prise en charge thérapeutique.^[4,9]

2.1.2 Prévalence de l'arthrose

Au sein de la population adulte, environ la moitié des sujets aurait des signes radiologiques d'arthrose, stade II, III ou IV de Kellgren et Lawrence. Bien entendu, cette prévalence augmente avec l'âge (tableau II).^[9] Parmi ces patients, seuls 40% ayant une arthrose de stade II et 60% de stade III sont symptomatiques.^[4]

En France, seule une étude du CREDES (Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de Santé) de 1992 a déterminé que 3,4 millions de personnes consultent chaque année pour une arthrose symptomatique, estimant à 6 millions le nombre total de patients atteints d'arthrose au sein de la population française.

La prévalence varie également en fonction du site. La fréquence de l'arthrose digitale a été estimée à 10% dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, et entre 80 et 90% dans la tranche d'âge supérieure

à 70 ans,^[19] avec une constante prédominance féminine. La prévalence de la gonarthrose est de l'ordre de 4% dans la population générale, 15 à 30% après 45 ans et jusqu'à 40% après 75 ans.^[19,20] La prévalence de l'arthrose primitive de hanche est plus faible, estimée entre 2 et 8% dans une population de plus de 55 ans, sur des clichés radiologiques systématiques. Dans environ 50% des cas, l'atteinte est bilatérale.

2.2 Polyarthrite rhumatoïde

Les études concernant la prévalence de la PR sont plus précises. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent dans les pays industrialisés, avec une prévalence estimée entre 0,5 et 1% de la population générale. Ces chiffres peuvent bien entendu varier d'un pays à l'autre (tableau III), mais la prédominance féminine est constante.^[21-25]

Les facteurs de risque de PR sont beaucoup moins bien individualisés que ceux de l'arthrose. La part génétique est certaine, mais les gènes de susceptibilité (HLA ou TNF α) sont encore discutés. Il existe des formes familiales de PR, mais dans la majorité des cas, le risque familial est faible.

3. Coûts liés aux maladies rhumatismales

La détermination du coût socio-économique des maladies est toujours difficile. En dehors des coûts intangibles, non-chiffrables puisqu'ils concernent la qualité de vie des patients et de leur entourage, l'évaluation doit concerner les coûts directs, liés à la prise en charge médicale (traitements de la maladie et de leurs effets indésirables, jours d'hospitalisation) et paramédicale (soins in-

Tableau III. Prévalence de la PR dans différents pays industrialisés

	Prévalence (%)	Incidence annuelle	Référence
Finlande	0,8	40/100 000 hbts	21
France	0,53		22
Italie	0,33		23
Norvège	0,45		24
USA	1	75,3/100 000 hbts	25

hbts = habitants.

Tableau IV. Coûts directs comparés de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde dans le Comté de Fallon, Massachussets, Etats-Unis (le nombre de cas de polyarthrite rhumatoïde est estimé à 350 et ceux d'arthrose à 8100 dans ce comté) [d'après Lanes et al.^[27]]

	Coût annuel par patient (\$US)	Coût annuel pour le système de santé du Comté de Fallon (\$US)
Arthrose	543	4 728 425
Polyarthrite rhumatoïde	2162	703 053

firmiers, kinésithérapie, maison de convalescence), et les coûts indirects, liés aux arrêts de travail et à la perte de production pour la société. Une estimation précise nécessite donc des informations épidémiologiques de très bonne qualité dont peu de pays disposent.

Dans les principaux pays industrialisés où des données sont disponibles (USA, Canada, Royaume Uni, France, Australie), le coût global des maladies rhumatismales est évalué entre 1 et 2,5% du produit national brut.^[26] Par comparaison, ce coût est équivalent à celui du cancer au Canada et à celui des maladies coronariennes aux Etats-Unis.^[2] Du fait du grand nombre de patients atteints, l'arthrose représente un coût direct supérieur à celui de la PR. Dans une étude menée dans un comté américain, il existe un facteur 7 entre les deux pathologies (tableau IV).^[27] Au total, ce coût est estimé à environ 5% des dépenses de santé.^[27,28] Cet écart est cependant atténué par les coûts indirects qui sont plus importants pour la PR du fait de l'importance du handicap et de l'âge jeune des patients.

3.1 Les coûts de l'arthrose

En France, seuls les coûts directs ont été évalués, n'incluant que rarement les complications liées aux traitements (hémorragie digestive sous anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), descellement mécanique ou septique de prothèse, etc). Dans une étude menée en 1991, le coût global (direct et indirect) de l'arthrose a été évalué à environ 6 milliards de francs, soit 0,8% des dépenses de santé (tableau V).^[29] A l'échelon individuel, le coût annuel moyen d'un patient ambulatoire est

de 3600FF, d'un patient nécessitant une hospitalisation sans intervention de 22 000FF et d'un patient nécessitant un remplacement prothétique de 43 000FF.^[30]

3.2 Les coûts liés à la polyarthrite rhumatoïde

Les études sur les coûts de la PR sont principalement anglo-saxonnes ou hollandaises. A ce jour, aucun chiffre n'est disponible pour la France. Le coût direct annuel par patient est compris selon les études entre 2000 et 4000\$US.^[27,31] Comme pour l'arthrose, l'évaluation de la part respective des coûts directs et indirects est difficile (tableau VI).^[32] Une étude menée en Hollande sur 186 PR a montré que, dès les premières années, la maladie avait un retentissement socio-économique chez 89% des patients ; à trois ans d'évolution, 52% des patients avaient des difficultés dans leur déplacement, 42% étaient reconnus comme travailleurs handicapés et 25% avaient une baisse de leur revenu.^[33] Bien entendu, il existe une

Tableau V. Coûts de l'arthrose en France (année 1992) [d'après Levy et al.,^[29] avec autorisation, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier – Medical Department]

	Coût en millions de FF (%)
Coûts directs	
Hospitalisation	1769 (44.1)
Consultations	946 (23.6)
Examens complémentaires	329 (8.2)
Pharmacie	965 (24.1)
AINS	307
Antalgiques	248
Antiarthrosiques	286
Myorelaxants	49
Protecteurs gastriques	44
Infiltrations corticoïdes	6
Autres	25
Coût direct total	4009
Coûts indirects	
Arrêts de travail	556
Pertes de production	1672
Part des ménages	1160
Part des entreprises	248
Part de l'Etat ^a	264
Invalidité	Non disponible
Coût indirect total	2228
a Baisse des rentrées fiscales.	

Tableau VI. Coûts liés à la polyarthrite rhumatoïde en 1992 en Grande Bretagne (d'après McIntosh,^[32] avec autorisation. Copyright®, British Society for Rheumatology)

Postes de dépenses	Coût en millions de £ (%)
Coûts directs	
Consultations	54 (9)
Hospitalisation	171 (28)
Traitements	36 (6)
Surveillance biologique	58 (9)
Soins/aides à domicile	144 (24)
Aides à domicile	11 (2)
Institutionnalisation	131 (22)
<i>Sous-total</i>	<i>605 (48)</i>
Coûts indirects	
Perte de production	651 (52)
Total coût global	1256

grande variabilité interindividuelle de ces coûts : les coûts indirects sont maximaux dans les formes invalidantes touchant des femmes encore jeunes, les coûts directs les plus importants sont l'apanage des personnes âgées nécessitant une institutionnalisation.^[34,35]

4. Thérapeutiques

Qu'il s'agisse de l'arthrose ou de la PR, la prise en charge des maladies rhumatismales comprend trois volets ; un traitement symptomatique, général ou local, visant principalement à diminuer la douleur et/ou l'inflammation, un traitement de fond visant à prévenir la survenue de poussées articulaires, et enfin une prise en charge en kinésithérapie et/ou ergothérapie associée à des conseils d'hygiène de vie.^[36-40]

4.1 Prise en charge des patients arthrosiques

4.1.1 Traitement symptomatique

A ce jour, l'objectif principal du traitement des patients arthrosiques est symptomatique, visant à diminuer l'intensité ou la fréquence des crises douloureuses. Les antalgiques de palier I ou II constituent la base de ce traitement. Il est nécessaire de bien expliquer au patient l'intérêt de ces médicaments, leur bonne tolérance et l'absence d'épuisement ou d'accoutumance lors de prises répétées et/ou au long cours. On ne conclura à

l'échec d'une molécule que lorsque celle-ci aura été utilisée à posologie maximale. Il est à noter que l'utilisation d'AINS faiblement dosés (ibuprofène 200mg) peut être envisagée car ils appartiennent à la classe des antalgiques de palier I ; cependant leur association à un autre AINS est contre-indiquée en raison du risque accru d'effets secondaires, notamment digestifs et rénaux.

Les AINS ont tous un effet anti-inflammatoire et un effet antalgique périphérique ; l'efficacité de ces molécules dans l'arthrose repose sur ces deux actions. Ils sont principalement utiles lors de l'échec ou de l'efficacité incomplète des antalgiques, notamment lors des poussées congestives d'arthrose. Leur prescription doit être de faible durée, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans, afin de limiter leurs effets indésirables digestifs ou rénaux.

Les infiltrations de corticoïdes retard ont montré une efficacité sur les douleurs de façon rapide mais peu prolongée dans le temps ; elles sont particulièrement efficaces lors de poussées congestives dans le but de passer un cap douloureux. Le lavage de l'articulation au sérum physiologique est efficace dans la gonarthrose, au cours de laquelle il permet une amélioration prolongée des douleurs ; son association à une infiltration est intéressante.^[41] Enfin quelques études semblent montrer que l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique permet également d'avoir un effet symptomatique prolongé dans le temps avec un recul d'environ 6 mois.

4.1.2 Traitement chondroprotecteur

Il manque toujours au traitement de l'arthrose un traitement pouvant diminuer ou arrêter la progression des changements structuraux de la maladie (c'est-à-dire un réel traitement chondroprotecteur). Des molécules antiarthrosiques d'action lente ont été commercialisées au cours des dernières années ; jusqu'à présent, seule leur action symptomatique a pu être démontrée dans l'arthrose digitale, coxo-fémorale et fémoro-tibiale.

4.1.3 Kinésithérapie et hygiène de vie

Les mesures d'hygiène de vie reposent principalement sur la perte de poids lorsqu'il s'agit

Tableau VII. Principales thérapeutiques antirhumatismales

	Traitements symptomatiques généraux	Traitements symptomatiques locaux	Traitement de fond	Kinésithérapie
Arthrose	Antalgiques palier I ou II AINS AASAL : Chondroïtine sulfate Diacérhéine Insaponifiables soja	Infiltration corticoïde Lavage articulaire Acide hyaluronique	Chondroprotecteur : pas de médicament dans cette classe	Arrêt du surmenage articulaire Réduction pondérale (genou) Agents physiques Renforcement musculaire
Polyarthrite rhumatoïde	Antalgiques palier I ou II AINS Corticoïdes faible dose (<10 mg/jour)	Infiltration corticoïde Synoviorthèse triamcinolone hexacetonide Acide osmique Isotope	DMARD : Hydroxychloroquine Sulfasalazine Sels d'or Dérivés sulphydrilés Méthotrexate Ciclosporine A DCARD : pas de médicament dans cette classe	Ergothérapie Economie articulaire Orthèse de repos/de fonction

AASAL = antiarthrosique symptomatique d'action lente ; **DCARD** = disease controlling antirheumatic drug (molécules ayant la capacité de stopper les destructions articulaires de la polyarthrite rhumatoïde) ; **DMARD** = disease modifying antirheumatic drug (molécules ayant la capacité de ralentir les destructions articulaires de la polyarthrite rhumatoïde).

d'arthrose du genou, la modification de certaines activités lorsqu'un facteur mécanique est mis en évidence. Par ailleurs, il a été montré que le renforcement musculaire pouvait à lui seul permettre de diminuer l'intensité des douleurs, en améliorant la statique articulaire.^[42-44]

4.2 Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Contrairement à l'arthrose, le traitement de la PR nécessite certes un traitement symptomatique mais également un traitement de fond, visant à ralentir l'évolution de la maladie. Au mieux, une prise en charge globale peut être entreprise ; elle repose sur une équipe pluridisciplinaire associant médecin, kinésithérapeute et ergothérapeute, psychologue et assistante sociale, et permet de répondre de la façon la mieux adaptée aux attentes du patient (tableau VII).^[45,46]

4.2.1 Traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique de la PR repose sur les mêmes molécules que dans le cadre de l'arthrose avec dans un premier temps des antalgiques et rapidement des anti-inflammatoires qui peuvent avoir une action sur la synovite rhumatoïde.

Dans un certain nombre de cas, il est nécessaire d'avoir recours à une corticothérapie orale à faible dose qui permettra de majorer l'effet anti-inflammatoire des AINS. Ce traitement pourrait, en outre, avoir un effet inhibiteur sur le développement de la synovite rhumatoïde.^[47]

4.2.2 Traitements de fond

Les traitements de fond de la PR sont maintenant assez nombreux.^[48] Certaines molécules sont très anciennes et l'on en connaît assez précisément tant l'efficacité que les effets secondaires potentiels. Ces traitements de fond traditionnels tendent à être supplantés par le méthotrexate à faible dose par voie orale ou intramusculaire ; bien toléré et efficace, avec un délai d'action réduit par rapport aux anciennes thérapeutiques, il a en outre l'avantage de pouvoir être associé à d'autres molécules. Il est maintenant, tant aux Etats-Unis qu'en Europe, le plus utilisé des traitements de fond. Plus récemment, l'utilisation de la ciclosporine A à dose modérée (2,5 mg/kg/jour) s'est développée avec, comme pour le méthotrexate, une efficacité et une rapidité d'action satisfaisantes, ainsi qu'un nombre d'effets secondaires réduits lorsque la surveillance est consciencieuse.

4.2.3 Kinésithérapie et hygiène de vie

La prise en charge régulière des patients dans des structures multidisciplinaires permet de les former à leur maladie et de leur apprendre comment protéger leurs articulations. Outre les conseils d'ergothérapie, la confection d'orthèses permet de limiter les déviations articulaires notamment au moment des poussées de la maladie.

5. Conclusion

Bien que les maladies rhumatismales soient dans leur ensemble associées à une mortalité peu importante, la morbidité qu'elles engendrent devrait faire prendre conscience de leur importance en termes de santé publique dans les prochaines années. L'arthrose pose un problème de masse ; sa prise en charge est peu coûteuse à l'échelon individuel, mais la multiplication des patients augmentée par le vieillissement de la population est à l'origine de dépenses très élevées pour le système de santé. La PR pose un problème inverse, probablement encore plus critique dans les prochaines années en raison du développement de thérapies combinées ou innovantes, aux coûts élevés. Il est impératif à l'avenir de bien préciser la place de chaque médicament au sein de l'arsenal thérapeutique ; cette place ne pourra être spécifiée que par une évaluation précise de l'efficacité de ces thérapeutiques et de leur effets indésirables potentiels, c'est à dire de leur service médical rendu. Seule l'appréciation de ces deux paramètres permet de juger de la qualité des médicaments anti-rhumatismaux et de leur rapport à l'échelon de la santé publique.

Références

- Van den Bos G. The burden of rheumatic diseases, use of health care and life expectancies. *Eur J Public Health* 1995; 5: 29-34
- Guillemin F. Les incapacités et les conséquences des maladies rhumatismales. *Le J de l'AFLAR* 1998; Suppl 98: 3-6
- Pelletier JP, Di Battista JA, Roughley P, et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 545-68
- Cicuttini FM, Spector TD. Osteoarthritis in the aged. Epidemiological issues and optimal management. *Drugs Aging* 1995; 6: 409-20
- Hochberg MC. Development and progression of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1497-9
- Chevalier X. Physiopathogenesis of arthrosis. Therapeutic perspectives [in French]. *Presse Med* 1998; 27: 88-92
- Chevalier X. Physiopathogenesis of osteoarthritis. The arthritis cartilage [in French]. *Presse Med* 1998; 27: 81-7
- Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 371-3
- Altman RD. Various aspects of the epidemiology of osteoarthritis [in French]. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61 (9 Pt 2): 89S-92
- Fox DA. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 598-609
- Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2105-15
- Miossec P. Cytokines and the pathophysiology of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64 (16 Suppl.): 89S-91
- Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 187-200
- Seldin MF, Amos CI, Ward R, et al. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1071-9
- Cantagrel A, Lambert N, Alam A. T cell receptor gene in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998; 17: 323-37
- Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 210-7
- Firestein GS, Zvaifler NJ. Anticytokine therapy in rheumatoid arthritis [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1997; 337: 195-7
- Ruof J, Hulsemann JL, Stucki G. Evaluation of costs in rheumatic diseases: a literature review. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 104-9
- Petersson IF. Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 659-61
- Spector TD. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 132-7
- Aho K, Kaipainen-Seppanen O, Heliovaara M, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 325-34
- Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Survey of the prevalence of rheumatoid arthritis and spondylarthropathy in Brittany (France). *J Rheumatol* 1999. In press
- Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 315-8
- Kvien TK, Glennas A, Knudsen OG, et al. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 412-8
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 415-20
- March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 817-34
- Lanes SF, Lanza LL, Radensky PW, et al. Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting: the importance of drug and surgery costs. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1475-81
- MacLean CH, Knight K, Paulus H, et al. Costs attributable to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2213-8
- Levy E, Ferme A, Perocheau D, et al. Socioeconomic costs of osteoarthritis in France [in French]. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60 (6 Pt 2): 63S-7

30. Mazières B. L'arthrose, problème de santé publique. *Le J de l'AFLAR* 1998; Suppl. 98: 11-6
31. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al. Direct medical costs unique to people with arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 719-25
32. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 781-90
33. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 423-30
34. Clarke AE, Zowall H, Levinton C, et al. Direct and indirect medical costs incurred by Canadian patients with rheumatoid arthritis: a 12 year study. *J Rheumatol* 1997; 24: 1051-60
35. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1209-18
36. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-40
37. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1541-6
38. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 755-70
39. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. *J Rheumatol* 1997; 24: 349-57
40. Brady SJ, Brooks P, Conaghan P, et al. Pharmacotherapy and osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 749-68
41. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 475-82
42. Balint G, Szebenyi B. Non-pharmacological therapies in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 795-815
43. Minor MA. Exercise in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 397-415, viii
44. Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 283-98, vi
45. Pincus T. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis to prevent joint damage. *Bull Rheum Dis* 1998; 47: 2-7
46. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. [Treatment of rheumatoid polyarthritis: evolution of concepts and strategies]. *Rev Med Interne* 1999; 20: 171-8
47. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-6
48. Ryan L, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 161-6

Correspondance et offprints : Pr *P. Bourgeois*, Service de Rhumatologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.