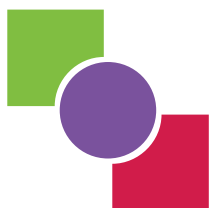


Sous le haut patronage de  
Monsieur François Hollande,  
Président de la République

Journée de Recherche & d'Informations



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ  
RHUMATISMES & MALADIES  
MUSCULO-SQUELETTIQUES

# Ensemble contre les Rhumatismes

## DOSSIER DE PRESSE



12 OCT. 2015  
de 8h30 à 17h00  
Espace Charenton - PARIS



## INTRODUCTION

Arthrose, ostéoporose, polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, lombalgie, .... Les rhumatismes et les maladies musculo-squelettiques affectent 24 % de la population européenne (Eurobaromètre 2007) et représentent la première cause de handicap après 40 ans. Un défi pour la recherche biomédicale.

Ce sont des maladies pour la plupart chroniques et complexes qui impliquent non seulement l'appareil ostéo-articulaire mais aussi le système immunitaire, la génétique et l'environnement. C'est par une approche multidisciplinaire que les scientifiques cherchent à mieux les connaître pour mieux les prévenir ou les traiter et ainsi améliorer la qualité de vie des malades, prévenir leur exclusion professionnelle et allonger leur espérance de vie.

La recherche est un atout majeur au bénéfice de la Santé Publique et nous verrons lors de cette journée que de grandes innovations technologiques et de nouvelles approches scientifiques permettent aux chercheurs et cliniciens d'aller plus loin dans leurs travaux. Elle justifie un soutien coordonné de la part de nos tutelles, que ce soit au niveau national, européen ou international.

Afin d'accroître la prise de conscience de cette nécessité auprès de nos pouvoirs publics, une Journée Mondiale des Rhumatismes (World Arthritis Day) a été créée, il y a de nombreuses années, le 12 octobre de chaque année. A cette occasion, chaque pays lance des initiatives pour faire comprendre l'importance du fardeau de ces maladies.

L'Inserm/AVIESAN (Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé), la Société Française de Rhumatologie (avec son fonds de dotation «France Rhumatismes»), la Fondation Arthritis Courtin (1ère fondation privée destinée à soutenir la recherche sur les arthrites en France), la SOFMER (Société Française de Médecine et de Réadaptation), le CRI (Club Rhumatismes et Inflammation), le GRIIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses), ainsi que de nombreuses associations de malades concernées par ces maladies ont choisi de travailler ensemble sur une telle initiative. Ainsi, pour sa 2ème édition, notre journée « Ensemble contre les Rhumatismes » prend toute sa dimension !

*Pr Francis Berenbaum.*

## PROGRAMME CHERCHEURS

9H00>9H30 ACCUEIL

9H30>9H45 INTRODUCTION, Christian Boitard, Aviesan, Paris

**PROGRÈS TECHNOLOGIQUES APPLIQUÉS AUX RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES**  
Modératrice: Florence Appailly

9H45>10H15 LA RÉVOLUTION DES CRISPR, Carine Giovannangeli, MNHN, Paris

10H15>10H45 LA NEUROSTIMULATION ANTI-INFLAMMATOIRE, Bruno Bonaz, Inserm, Grenoble

10H45>11H15 DES MICROTRANSPORTEURS POUR RÉPARER LES TISSUS MUSCULAIRES ET SQUELETTIQUES,  
Claudia Montero-Menei, Inserm, Angers

11H15>11H45 Pause café

11H45>13H00 SESSION PLÉNIÈRE (à destination de tous les publics : chercheurs, patients, associations, journalistes...)  
COMMENT RÉDUIRE LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ DES RHUMATISMES ET DES MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES ?

**Les points de vue de...:** Francis Guillemin, CIC de Nancy - Christian Roux, AP-HP Cochin, Université Paris Descartes - Bruno Fautrel, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6  
Session animée par Mathieu Vidard, journaliste à France-Inter

13H00>14H15 Déjeuner

**RHUMATISMES ET MALADIES METABOLIQUES**  
Modérateur: Maxime Breban

14H15>14H45 VARIANCE DES RÉPONSES IMMUNITAIRES : le projet «Milieu Intérieur», Lars Rogge, Institut Pasteur, Paris

14H45>15H15 LA METFORMINE, nouveau traitement du lupus, Christian Boitard, AP-HP Cochin, Inserm, Université Paris Descartes

15H15>15H45 OSTÉOPOROSE ET ADIPOSITÉ MÉDULLAIRE, Pierre Hardouin, Université du Littoral, Lille

15H45>16H15 SURVIE DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : rôle des comorbidités, Xavier Mariette, Inserm, AP-HP Le Kremlin Bicêtre

16H15>16H45 GOUTTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES, Pascal Richette, Inserm, Paris

16H45>17H00 CONCLUSION, Francis Berenbaum, AP-HP Saint-Antoine, Inserm, Université Paris 6

## INTERVENANTS

**Christian BOITARD**



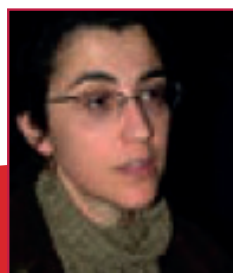
Professeur des universités, directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes «Physiopathologie, Métabolisme, Nutrition» d'Aviesan, chef du service de diabétologie et d'immunologie clinique à l'hôpital Cochin (Paris) et chercheur de l'équipe « Immunologie du diabète » de l'unité Inserm U1016 [Institut Cochin].



**Claudia MONTERO-MENEI**

Chercheur à l'Unité Mixte de Recherche « Micro et nanomédecines biomimétiques » U 1066 de l'Inserm et de l'Université d'Angers.

**Carine GIOVANNANGELI**



Responsable de l'équipe de recherche « TALEs artificiels pour étudier la réparation et la régulation du génome » de l'unité mixte CNRS (U7196) - Inserm (U1154) - Muséum National d'Histoire Naturelle et directrice de la plate-forme d'édition du génome TACGENE.



**Francis GUILLEMIN**

Professeur d'Epidémiologie Clinique à l'Ecole de Santé Publique, Université de Lorraine et responsable d'équipe au Centre d'Epidémiologie Clinique, CIC de Nancy, CHU Nancy-Brabois.

**Bruno BONA Z**



Professeur de gastroentérologie au CHU de Grenoble, responsable de l'équipe de recherche «Stress et interactions neuro-digestives» de l'Institut des Neurosciences de Grenoble [GIN - Inserm U 836].



**Bruno FAUTREL**

Professeur de Rhumatologie à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6, chef du service de Rhumatologie du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière [Paris].

## Christian ROUX

Professeur de Rhumatologie à l'Université René Descartes Paris 5 et rhumatologue dans le Service de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin [Paris].



## Xavier MARIETTE

Professeur de rhumatologie à la faculté Paris sud, chef du service de rhumatologie de l'hôpital Bicêtre, responsable de l'équipe « maladies auto-immunes » de l'unité U1184 [Inserm - Université Paris 11 sud - CEA].



## Mathieu VIDARD

Journaliste à France Inter, producteur de l'émission « La tête au carré ».



## Pascal RICHETTE

Rhumatologue à l'Hôpital Lariboisière [Paris] et professeur de rhumatologie, chercheur à l'unité Inserm U1132 « Biologie de l'os et du cartilage : régulations et ciblage thérapeutiques [Bioscar] ».



## Lars ROGGE

Directeur de l'unité Immunorégulation du département d'immunologie de l'Institut Pasteur [CNRS URA U1961].



## Francis BERENBAUM

Professeur de rhumatologie à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, chef du service de rhumatologie à l'hôpital Saint-Antoine [Paris] et responsable de l'équipe « Métabolisme et maladies articulaires liées à l'âge » de l'unité Inserm U938.



## Pierre HARDOUIN

Professeur des Universités, directeur de l'unité EA 4490 « Physiopathologie des maladies osseuses inflammatoires » [Université de Lille 2 - Université du Littoral Côte d'Opale Boulogne/ Mer].



# Progrès technologiques appliqués aux Rhumatismes et Maladies Musculosquelettiques

## LA RÉVOLUTION DU SYSTÈME CRISPR/Cas9

3 QUESTIONS À...

**CARINE GIOVANANGELLI**, Museum National d'Histoire Naturelle, Paris

### L'édition du génome : à quoi cela sert-il et quel en est le principe ?

L'édition du génome permet de modifier de façon contrôlée la séquence des génomes en des sites précis. Elle repose, d'une part, sur l'utilisation de « ciseaux moléculaires », des nucléases capables de couper le double brin d'ADN en des régions spécifiques choisies, et d'autre part, sur la capacité naturelle des cellules de réparer les cassures d'ADN grâce à leur machinerie moléculaire. Il est ainsi possible d'induire des modifications dans la séquence d'origine d'ADN notamment par délétion ou insertion d'un nouveau gène.

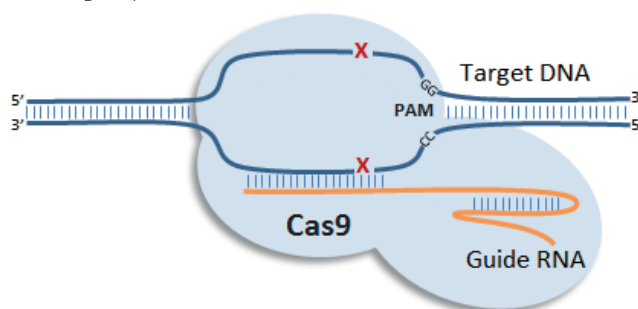
### Il existe plusieurs techniques d'édition, en quoi celle du CRISPR est-elle particulièrement révolutionnaire ?

Depuis plus de quinze ans, des approches ont été développées pour modifier le génome de façon efficace. Elles sont toutes fondées sur l'utilisation de nucléases spécifiques de séquence. On peut citer les nucléases à doigt de zinc, les plus anciennes, ou les nucléases de type TALEN [Transcription Activator-Like Effector Nucleases] ou encore le système CRISPR/Cas9 [Clustred Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats]. Des travaux pionniers ont été faits avec les nucléases à doigts de zinc, démontrant la possibilité d'éditer le génome avec ce type d'approche et des essais cliniques encourageants [modification de cellules *ex vivo*] sont actuellement en cours. Néanmoins les nucléases à doigt de zinc restent difficiles à produire, limitant ainsi le nombre d'applications développées. Récemment d'autres techniques comme les nucléases TALEN et surtout le système CRISPR/Cas9 ont permis de faciliter énormément la conception et la génération de ces outils et en conséquence leur utilisation.

Le système CRISPR/Cas9 est issu du décryptage d'un système immunitaire adaptatif bactérien, capable d'éliminer des ADN exogènes. La simplicité de son mécanisme d'action a permis de le détourner à des fins d'édition génomique. Pour résumer en deux mots son principe, celui-ci repose sur la fabrication de courtes séquences d'ARN non codantes qui reconnaissent le gène que l'on souhaite cibler et sur des ciseaux moléculaires d'origine bactérienne, la nucléase Cas9. Ces petits ARN servent donc de guides à la nucléase pour qu'elle agisse sur le gène choisi. La force de ce système CRISPR/Cas9 est qu'il s'est montré extrêmement simple d'utilisation et très efficace pour l'édition du génome dans un grand nombre de systèmes biologiques depuis les cellules humaines *ex vivo* jusqu'aux primates *in vivo*.

### Que peut-on en attendre ?

Ces stratégies d'édition du génome sont révolutionnaires et ouvrent des champs immenses dans de nombreux domaines de la biologie. Elles permettent en effet, de façon simple et efficace de modifier des gènes notamment pour des études fonctionnelles ou pour la génération de modèles animaux de maladies et d'envisager également des approches à visées thérapeutiques, notamment pour des maladies monogéniques.



## LA NEUROSTIMULATION ANTI-INFLAMMATOIRE

3 QUESTIONS À... **BRUNO BONAZ**, Inserm, Grenoble

### Sur quels mécanismes repose l'effet anti-inflammatoire de la neurostimulation ?

Il s'agit de neurostimulation vagale (NSV). Le nerf vague ou nerf cardio-pneumo-entérique, c'est celui qui relie notamment le cerveau au tube digestif. Il contient environ 80% de fibres « afférentes » qui informent le cerveau de ce « qui se passe » dans le tube digestif et 20% de fibres « efférentes » qui agissent dans le sens inverse, et en particulier dans le contrôle de la motricité du tube digestif et la sécrétion gastrique.

Le neuromédiateur libéré à l'extrémité du nerf vague est l'acétyl-choline. Il se fixe sur des récepteurs des macrophages pour inhiber la libération du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) qui est un élément clé de l'inflammation. Le nerf vague a donc un effet anti-inflammatoire de type anti-TNF alpha. C'est intéressant car les anti-TNF alpha sont des médicaments importants dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

En stimulant le nerf vague, et notamment ses fibres efférentes, on peut favoriser la libération d'acétyl-choline et donc obtenir un effet anti-TNF alpha. En 2000, Kevin Tracey, chercheur américain, a observé un effet anti-TNF alpha de la NSV chez des rats soumis à un choc infectieux. Notre équipe est la première à avoir montré chez un rat avec une colite expérimentale, que la NSV pouvait être utilisée de façon chronique avec une bonne tolérance et une amélioration de la colite [1]. Le traitement par NSV étant déjà utilisé pour l'épilepsie réfractaire aux médicaments, il était envisageable de transposer cette approche pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### Qu'en est-il de votre étude clinique de NSV chez des patients souffrant de maladie de Crohn ?

Suite à ces données expérimentales, nous menons une étude pilote consistant à utiliser la NSV dans le traitement de la maladie de Crohn en poussée modérée à sévère. Nous

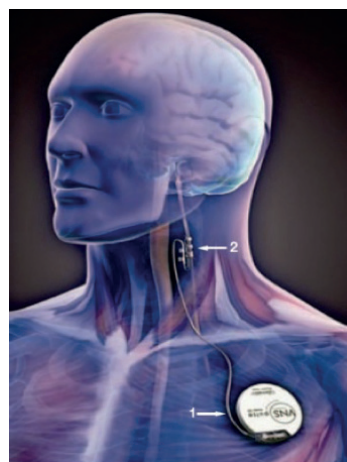
avons implanté 8 patients, dont certains récemment, sur les 10 prévus. La plupart de ces patients présentait, à leur inclusion dans l'étude, une diminution de l'activité du nerf vague (déterminée par l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque) qui a été améliorée après l'implantation de la NSV. Sur ces 8 patients, 6 vont bien et 2 ne répondent pas à ce traitement. Le premier patient implanté en avril 2012 est en rémission clinique et endoscopique et la NSV est son seul traitement [2].

### Peut-on envisager des applications dans d'autres maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde ?

Bien entendu, ce type de traitement peut être utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde puisque le TNF joue un rôle clé aussi dans cette maladie. D'ailleurs une étude de neurostimulation vagale est en cours dans la polyarthrite rhumatoïde avec des résultats préliminaires encourageants.

[1] Meregiani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mauret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci*. 2011;160(1-2):82-9.

[2] Clarençon D, Pellissier S, Sinniger V, Kibleur A, Hoffman D, Vercueil L, David O, Bonaz B. Long term effects of low frequency (10 hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease: a case report. *Brain Stimul*. 2014;7(6):914-6.



1-Neurostimulateur  
2-Electrode autour du nerf vague

## DES MICROTRANSPORTEURS POUR RÉPARER LES TISSUS MUSCULAIRES ET SQUELETTIQUES

3 QUESTIONS À... **CLAUDIA MONTERO-MENEI**, Inserm, Angers

**Depuis plusieurs années, vous et votre équipe développez des vecteurs « biomimétiques » pour améliorer la réparation tissulaire. Quel en est le principe ?**

Nous avons développé et breveté un outil d'ingénierie tissulaire qui permet non seulement de transporter les cellules souches greffées jusqu'au tissu à réparer mais aussi d'augmenter la survie de ces cellules, leur différenciation et leur intégration dans le tissu.

L'outil repose sur la mise au point de vecteurs à la fois novateurs et simples : les « microcarriers pharmacologiquement actifs » ou MPA [1]. Ces MPA sont des microsphères à base d'acide poly[acide lactique-co-glycolique] (PLGA) biodégradables et biocompatibles qui encapsulent un facteur thérapeutique [comme un facteur de croissance] et qui sont recouvertes d'une surface biomimétique permettant l'adhésion des cellules souches. La surface est dite biomimétique parce qu'elle est recouverte de molécules, comme la fibronectine ou la laminine, qui composent habituellement la matrice extracellulaire d'un tissu. Cette construction de MPA en 3D fournit un microenvironnement adéquat pour les interactions cellulaires *in vitro* et *in vivo*.

Les MPA libèrent le facteur thérapeutique au cours de leur dégradation ; celui-ci agit en synergie avec la surface biomimétique pour maintenir la survie et favoriser la différenciation des cellules transportées, mais il peut également avoir un effet direct sur le tissu hôte. En outre, les MPA peuvent potentialiser les capacités régénératives des cellules souches qu'elles soient embryonnaires ou adultes.

Après implantation, la dégradation des MPA est totale en 2 mois environ, ce qui permet une intégration optimale des cellules dans le parenchyme sans induire de réaction inflammatoire notable. D'autre part le choix de la molécule utilisée pour la surface biomimétique ainsi que le facteur encapsulé, font des MPA un outil multifonction utilisable dans de nombreux contextes et avec toute une variété de cellules.

**Quelles sont vos avancées marquantes dans ce domaine ?**

L'intérêt des MPA a été validé dans des modèles animaux pour des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, des pathologies ischémiques cérébrales et cardiaques et pour des lésions du cartilage.

**Peut-on en attendre des retombées pour la régénération des tissus musculaires et squelettiques ?**

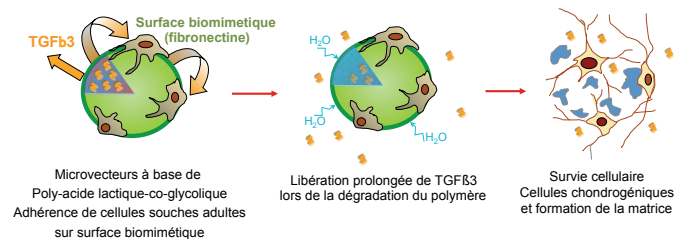
Oui bien sûr, des études ont déjà été entreprises chez l'animal pour la réparation de lésions articulaires. Ainsi, les MPA caractérisés par une surface biomimétique de fibronectine, libérant du « transforming growth factor-  $\beta$ 3 » et transportant des cellules souches adultes ont permis d'aboutir à une différenciation de ces cellules en chondrocytes sécrétant des molécules de la matrice extracellulaire propres au cartilage. Cela a été montré non seulement *in vitro* mais aussi *ex vivo* dans un modèle de porc et *in vivo* chez la souris SCID et le cheval [13 chevaux étudiés].

L'entreprise Normandy Biotech a ainsi obtenu un contrat de licence exclusive d'utilisation de ces MPA en traitement vétérinaire auprès d'INSERM-Transfert qui gère les brevets associés aux MPA. Dans ce cadre, une étude clinique de plus grande envergure chez le cheval est en cours.

[1] Premier brevet de l'outil MPA : Montero-Menei et al (PCT/ WO 03/092657 A1, 2003)

### Microcarriers pharmacologiquement actifs

• Support polymérique en 3D pour la culture et la transplantation





# SESSION PLÉNIÈRE : Comment réduire la mortalité et la morbidité des rhumatismes et maladies musculo-squelettiques ?

Les points de vue de...



**Francis Guillemin**

CIC de Nancy

**Christian Roux**

AP-HP Cochin, Université Paris Descartes



**Bruno Fautrel**

AP-HP Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6

Animation :

**Mathieu Vidard**

Journaliste à France Inter



Pour revivre toutes les conférences de la SFR consulter le portail de la rhumatologie : [www.larhumatologie.fr](http://www.larhumatologie.fr)

Accueil | Actualités | Contact

La rhumatologie en mouvement

**SFR**

**mouvement**

**Nouveautés**

**La médiathèque de la SFR**

Revivez le congrès !  
Retrouvez toutes les conférences et posters de ces 3 dernières années...

Voir la médiathèque

**La Société Française de Rhumatologie**

**Jacques Morel**

**Vaccination et rhumatisme inflammatoire : place et limites**

La couverture vaccinale contre la grippe et contre le pneumocoque est elle satisfaisante en France ?

La couverture vaccinale est clairement insuffisante en France. Deux études ont été réalisées, dans le sud-est et le sud de la France, qui montrent qu'un patient sur deux est vacciné contre la grippe, c'est un peu plus pour le pneumocoque avec 60 à 80% de patients qui sont vaccinés contre le pneumocoque...

Voir le site

**Les événements de la SFR**

**28e Congrès Français de Rhumatologie**

13 au 15 décembre 2015  
Porte de Versailles - Hall 5 - PARIS

- Inscriptions
- Informations
- Soumission

Voir le site

**La Rhumatologie et vous**

**10 films de SFR, Section ETP, réalisés avec la participation de nombreux patients.**

**Mieux connaître les traitements de la Polyarthrite Rhumatoïde**

Ces films apportent des informations pratiques et essentielles pour mieux vivre avec les traitements.

Ils répondent spécialement aux préoccupations des patients exprimées au cours d'une enquête réalisée auprès de plusieurs centaines de personnes, grâce à la participation de 3 associations de patients.

Voir le site

Siège Social : 80, rue de l'Abbé Groult - 75015 PARIS - Tél. : 01.42.50.00.18 - Fax. : 01.42.50.10.68

Plan du site | Outils web | Mentions légales | Réalisé par CYIM

## Rhumatismes et maladies métaboliques

### VARIANCE DES RÉPONSES IMMUNITAIRES : LE PROJET « MILIEU INTÉRIEUR »

3 QUESTIONS À... **LARS ROGGE**, Institut Pasteur, Paris

#### En quoi consiste ce projet « Milieu Intérieur » ?

Soutenu dans le cadre du premier programme Investissements d'Avenir au titre de l'action Laboratoire d'excellence, le projet Milieu Intérieur a pour objectif de comprendre et de définir la variabilité de la réponse du système immunitaire dans la population générale et de déterminer les facteurs génétiques et environnementaux contribuant à l'hétérogénéité des réponses d'un individu à l'autre.

La prédisposition aux infections, la sévérité des maladies et la réponse aux médicaments ainsi qu'aux vaccins sont très variables d'un individu à l'autre. Or, les pratiques médicales et les politiques de santé publique reposent en général sur un modèle unique de prise en charge des maladies et de développement des médicaments. En raison de la complexité des réponses immunitaires chez chaque individu et dans la population, il n'a pas été possible jusqu'à présent de définir les paramètres – génétiques ou environnementaux – qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.

Le Consortium Milieu Intérieur porte un regard sans précédent sur le système immunitaire humain. Il intègre la technologie de pointe de plusieurs disciplines, comme l'immunologie, la génomique, la biologie moléculaire et la bioinformatique, afin d'établir les paramètres qui caractérisent le système immunitaire des individus en bonne santé. Une analyse approfondie de cette recherche ouvrira la voie à la médecine personnalisée.

#### Parlez-nous des étapes du projet franchies à ce jour ?

Le projet Milieu Intérieur a recruté 1 000 Français en bonne santé [autant d'hommes que de femmes, de 25 à 69 ans] et a collecté des informations médicales, sociodémographiques, de mode de vie, et nutritionnelles. En outre, le projet a constitué une biobanque des différents prélèvements [sanguin, nasal, des selles, de la peau] afin de permettre aux chercheurs d'étudier d'une façon sans précédent la relation entre génétique, immunité et environnement. Le sang de chaque

donneur a été collecté afin d'en extraire l'ADN, de caractériser les différentes populations de cellules immunitaires présentes et de stimuler ces dernières avec différents agents infectieux à l'aide d'un modèle *in vitro* appelé TruCulture. Cet outil a permis d'identifier en temps réel comment le système immunitaire de ces donneurs sains réagit d'une façon différente face à certaines bactéries, virus, ou champignons, ou même face à certains adjuvants utilisés dans la fabrication des vaccins.

#### A quoi va-t-il aboutir concrètement pour la pratique clinique ?

Le projet Milieu Intérieur établira une base de connaissances pour identifier les perturbations dans les réponses immunitaires, sous contrôle génétique, qui expliquent la susceptibilité d'un individu aux maladies [infectieuses, auto-immunes, cancer] ou aux effets secondaires des traitements et vaccins. L'impact en santé publique est donc très important. Dans ce contexte, le projet Milieu Intérieur constitue un premier pas vers la médecine personnalisée. Individualiser les approches et les interventions thérapeutiques, développer des médicaments et des tests de diagnostic adaptés au profil génétique et immunitaire de chaque patient impliquent de mieux comprendre et de définir les interactions entre gènes, système immunitaire et environnement.

Pour plus d'information : <http://www.milieuinterieur.fr/fr>

A ce jour, le projet a donné lieu à 4 publications :

- **The Milieu Intérieur study - An integrative approach for study of human immunological variance.**  
*Thomas S et al. Clin Immunol. 2015 Apr;157(2):277-93*
- **Automated flow cytometric analysis across large numbers of samples and cell types.**  
*Chen X et al. Clin Immunol. 2015 Apr;157(2):249-60*
- **Semi-automated and standardized cytometric procedures for multi-panel and multi-parametric whole blood immunophenotyping.**  
*Hasan M et al. Clin Immunol. 2015 Apr;157(2):261-76*
- **Functional analysis via standardized whole-blood stimulation systems defines the boundaries of a healthy immune response to complex stimuli.**  
*Duffy D et al. Immunity. 2014 Mar 20;40(3):436-50*

## OSTÉOPOROSE ET ADIPOSITÉ MÉDULLAIRE

3 QUESTIONS À... **PIERRE HARDOUIN**, Université du Littoral, Lille

### Quelles sont les particularités de l'accumulation graisseuse qui siège dans la moelle osseuse ?

La grande particularité est sa localisation : pourquoi une accumulation graisseuse à cet endroit ? Les autres dépôts de graisse dans notre corps, notamment sous la peau, servent principalement à stocker de l'énergie et à nous protéger du froid. Mais l'intérieur des os ne semble pas une localisation très adaptée pour servir d'isolant contre le froid ! Et l'adiposité médullaire est une curieuse réserve d'énergie : par exemple dans l'anorexie mentale, la graisse médullaire est augmentée, ce qui est paradoxal dans cette situation de carence énergétique.

En fait, cette graisse si particulière apparaît comme une sorte d'organe nouveau, disséminé dans le squelette, pesant plusieurs kilogrammes chez l'adulte, et dont on ignore en grande partie la physiologie et la pathologie. Sa localisation anatomique particulière au sein du squelette suggère qu'il existe un rapport étroit entre l'adiposité médullaire et le tissu osseux.

### Quel est le lien entre l'adiposité médullaire et la perte osseuse ?

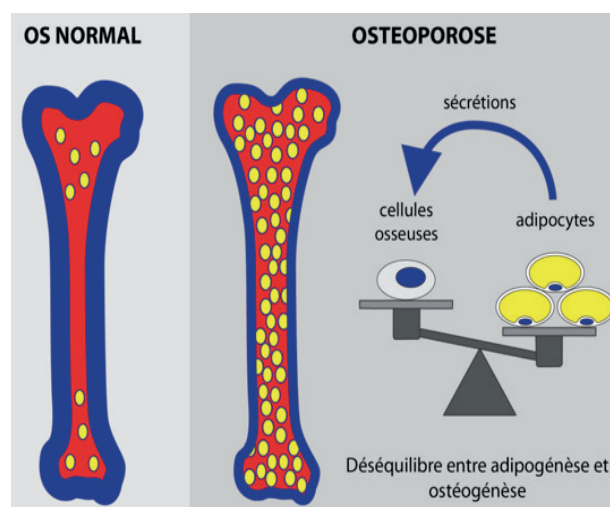
Dans les situations de perte osseuse (ostéoporose, vieillissement, immobilisation...) on constate une augmentation de l'adiposité médullaire. Cette observation est ancienne, mais la graisse médullaire a pendant longtemps été considérée comme un simple tissu de remplissage. Or les arguments s'accumulent pour suggérer que l'adiposité médullaire est un tissu actif, impliqué dans la perte osseuse. En effet il existe une compétition entre la différenciation des adipocytes (et donc l'accumulation de graisse) et celle des ostéoblastes (et donc la formation d'os nouveau) car ces deux types cellulaires proviennent du même précurseur. En situation normale, il existe donc un équilibre entre la formation d'os et la formation de graisse, mais cet équilibre est rompu dans les situations de perte osseuse. De plus les adipocytes médullaires, qui sont nombreux en cas d'ostéoporose, sécrètent des substances qui sont déversées

dans le microenvironnement osseux, et qui perturbent le bon fonctionnement osseux.

Mais il serait caricatural de ne retenir que l'effet négatif de l'adiposité médullaire sur l'os, car les interactions au sein du microenvironnement osseux sont complexes. En revanche une chose est certaine : l'adipocyte médullaire doit désormais être considéré comme un acteur à part entière dans ce microenvironnement osseux.

### Les études sur cette adiposité pourraient-elles déboucher sur de nouvelles cibles de traitements anti-ostéoporotiques ?

Bien sûr. L'importance de l'adiposité médullaire étant reconnue, de nouvelles approches thérapeutiques deviennent envisageables. D'ailleurs la recherche de cibles thérapeutiques contre l'ostéoporose a déjà commencé. Mais les perspectives thérapeutiques dépassent l'ostéoporose, car l'adiposité médullaire interagit également avec l'hématopoïèse, le métabolisme énergétique, ou le développement de maladies malignes, comme le myélome et les métastases osseuses. Ces perspectives thérapeutiques sont un des gros enjeux d'une meilleure connaissance de l'adiposité médullaire.



## SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : RÔLE DES COMORBIDITÉS

**3 QUESTIONS À...** XAVIER MARIETTE, Inserm, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

### Quelles sont les principales comorbidités des rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, on observe une augmentation du risque de pathologies associées, principalement des maladies cardiovasculaires, des infections, certains cancers et l'ostéoporose.

### Sur quelles données récentes s'adapte ou devrait s'adapter la prise en charge des patients ?

La prise en compte de l'effet des nouveaux traitements des rhumatismes inflammatoires sur ces comorbidités est cruciale.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les traitements efficaces qu'ils soient classiques ou biologiques - les biothérapies - diminuent le risque cardiovasculaire et de ce fait améliorent la survie des patients. Cependant les traitements biologiques, comme les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , peuvent aussi augmenter un peu le risque infectieux surtout dans la première année. A ce jour il n'a pas été retrouvé d'incidence négative des traitements sur le risque de cancer en dehors d'une petite augmentation du risque de cancer cutané notamment de mélanome.

### Quelles sont les questions de recherche qui restent posées dans ce domaine ?

Pour étudier l'effet des nouveaux traitements des rhumatismes inflammatoires sur les comorbidités il est nécessaire d'avoir un suivi à très long terme de patients « de la vraie vie ». En effet les patients inclus dans les essais cliniques ont souvent beaucoup moins de comorbidités que les patients que nous traitons tous les jours. Pour cela, deux types d'outils sont indispensables : le suivi au long cours de registres et les données de pharmacovigilance. Ils sont disponibles dans la plupart des pays et doivent pouvoir être comparés entre-eux.

L'objectif final de tout nouveau traitement des rhumatismes

inflammatoires chroniques est d'améliorer les symptômes, de prévenir la dégradation articulaire et enfin d'améliorer la survie des malades.



**Main de patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.**

*@Inserm/Cantagrel, Alain*

## GOUTTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

### 3 QUESTIONS À... PASCAL RICHELTE, Inserm, AP-HP, Paris

#### Pourquoi parle-t-on de plus en plus de la goutte ?

La goutte est caractérisée par des dépôts uratiques, sous forme de cristaux, secondaires à des taux anormalement élevés d'acide urique dans le sang. Ces cristaux peuvent, via l'activation de l'inflammasome [1] et de la voie du RANK Ligand [2], générer respectivement une intense réaction inflammatoire et des lésions osseuses à l'origine toutes deux d'un handicap majeur. Pourquoi en parle-t-on beaucoup ? Si c'est une « vieille » maladie bien connue du public, elle représente aujourd'hui le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent en Europe et aux USA. Sa prévalence est de 1% à 3% selon les pays et la tendance va croissante. Les études scientifiques montrent que cette maladie est également associée à un risque accru de mortalité. Enfin, c'est le seul rhumatisme définitivement curable et l'enjeu de santé publique est très important.

#### De nombreuses recherches récentes montrent son intrication avec d'autres maladies métaboliques, quels sont les points clés ?

La goutte est fortement associée à l'hypertension artérielle, à l'insuffisance coronarienne et au syndrome métabolique et nous décryptons de mieux en mieux les mécanismes physiopathologiques en jeu.

Une des causes principale de cette association est liée à la xanthine oxydase [XO]. Cette enzyme est celle qui synthétise l'acide urique, produit final du catabolisme des purines [3]. L'acide urique produit est ensuite excrété principalement dans les urines et, à un moindre degré, dans les fèces. La XO agit essentiellement dans le foie où elle est présente sous une forme libre mais elle se trouve également intégrée dans l'endothélium vasculaire où elle génère un stress oxydatif qui pourrait léser l'endothélium, et participer aux liens qui unissent goutte et pathologies cardiovasculaires

#### Quelles conséquences pour les traitements ?

Avec les traitements hypo-uricémiants, le bénéfice sur le fonctionnement rénal et coronarien est suggéré par plusieurs études. Par ailleurs, il est bien démontré que l'inhibition de la XO diminue les chiffres tensionnels chez l'adolescent obèse et hyperuricémique.

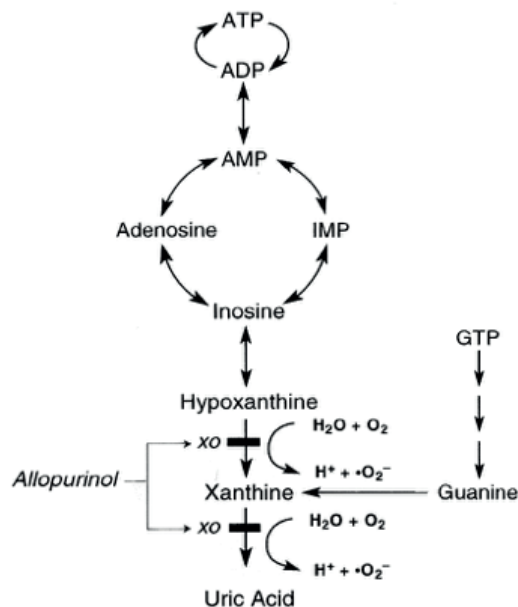
Les études avancent sur les traitements pour donner une alternative à l'allopurinol, qui inhibe la XO mais dont la posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ce qui est une situation relativement fréquente au cours de la goutte. Un nouveau médicament, le febuxostat a la même cible mais comme il n'est pas excrété par voie rénale, son utilisation est possible en cas d'insuffisance rénale modérée. Enfin, il faut signaler l'apparition de nouveaux uricosuriques très prometteurs, comme le lésinurad.

[1] Inflammasome : complexe protéique impliqué dans l'activation des processus inflammatoires.

[2] Receptor Activator of NF-κB Ligand est un facteur essentiel à la différenciation des ostéoclastes et à la résorption osseuse.

[3] Purines : hétérocycles azotés les plus répandus dans la nature : par exemple, la guanine et l'adénine, composants de l'ADN et de l'ARN, ou l'ATP qui fournit l'énergie au métabolisme.

#### Action de l'allopurinol sur le métabolisme des purines



# PROGRAMME PATIENTS

8H30>9H00 ACCUEIL

9H00>9H15 INTRODUCTION, Bernadette Bréant, Mission Associations Recherche & Société de l'Inserm, Paris

## SESSION 1

Modératrice: Maryse Mezieres

9H15>9H55 PEUT-ON ÉVALUER UN MÉDICAMENT PAR SON IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE ?  
Laure Gossec, AP-HP Pitié Salpêtrière, Université Paris 6

9H55>10H35 MALADIES ASSOCIÉES AUX RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES : Comment les identifier? Comment les gérer? Maxime Dougados, AP-HP Cochin, Université Paris Descartes

10H35>11H15 LES NOUVELLES IMAGERIES DANS LES RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES,  
Gilles Hayem, AP-HP Ambroise Paré, Boulogne

11H15>11H45 Pause café

11H45>13H00 SESSION PLÉNIÈRE (à destination de tous les publics : chercheurs, patients, associations, journalistes...)  
COMMENT RÉDUIRE LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ DES RHUMATISMES ET DES MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES ?  
**Les points de vue de...:** Francis Guillemin, CIC de Nancy - Christian Roux, AP-HP Cochin, Université Paris Descartes - Bruno Fautrel, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6  
Session animée par Mathieu Vidard, journaliste à France-Inter

13H00>14H15 Déjeuner

## SESSION 2

Modératrices: Françoise Fayet et Catherine Beauvais

14H15>14H55 LES CHEMINS DE LA RECHERCHE: DE L'IDÉE À L'APPLICATION,  
Marie-Christophe Boissier, AP-HP Avicenne, Inserm, Université Paris 13

14H55>15H35 LES CIRCUITS NEURONAUX DE LA DOULEUR CHRONIQUE,  
Serge Perrot, AP-HP Cochin, Université Paris Descartes

15H35>16H15 RHUMATISMES : pourquoi provoquent-ils de la fatigue?  
Karine Louati, AP-HP Saint-Antoine, Inserm, Université Paris 6

16H45>17H00 CONCLUSION, Lionel Comole, Fondation Arthritis

## INTERVENANTS

**Bernadette BRÉANT**



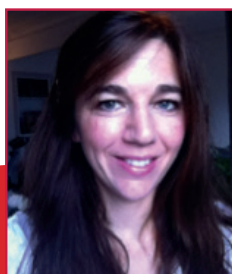
Directeur de recherche Inserm, responsable de la Mission Associations Recherche & Société de l'Inserm [Département de l'Information Scientifique et de la Communication], Paris.



**Marie-Christophe BOISSIER**

Directeur de l'unité Inserm 1125 «Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde», Bobigny, chef du service de rhumatologie de l'hôpital Avicenne de Bobigny, professeur de rhumatologie et d'immunologie à l'université Paris 13.

**Laure GOSSEC**



Professeur de rhumatologie à l'Université Pierre et Marie Curie [UPMC] - Sorbonne Universités et rhumatologue dans le Service du Pr Fautrel Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.



**Serge PERROT**

Rhumatologue, chef du Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur [CETD] du groupe hospitalier Hôtel-Dieu, Paris, et professeur à l'université Paris Descartes.

**Maxime DOUGADOS**



Professeur de rhumatologie à l'Université Paris Descartes et chef du service de rhumatologie de l'hôpital Cochin à Paris.



**Karine LOUATI**

Karine Louati, Praticien Hospitalier, Service de rhumatologie du Pr Berenbaum, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

**Gilles HAYEM**



Rhumatologue à l'hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt.



**Lionel COMOLE**

Directeur et porte-parole de la Fondation Arthritis.

## SESSION PATIENTS

### PEUT-ON ÉVALUER UN MÉDICAMENT PAR SON IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE ?

**LAURE GOSSEC**, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6

Les médicaments ont pour but de guérir (quand c'est possible) ou de bloquer la maladie (ce qu'on appelle mettre en rémission) – mais aussi d'améliorer le vécu du patient atteint d'un rhumatisme chronique. Les patients connaissent bien les répercussions de leur maladie sur la qualité de vie. Ils les subissent tous les jours dans les difficultés qu'ils rencontrent pour toutes les tâches domestiques, les déplacements, la vie professionnelle ou scolaire.

Comment évalue-t-on aujourd'hui les effets des médicaments sur la qualité de vie ? Les critères utilisés reposent sur des questionnaires car seuls les patients peuvent nous dire si un traitement améliore leur qualité de vie... Ces questionnaires sont-ils fiables ? Sont-ils trop longs ? Sont-ils suffisamment utilisés ?

Et quelle est l'efficacité des traitements dont nous disposons, sur les différents aspects de la qualité de vie des patients ? Reste-t-il des zones d'ombre à explorer et lesquelles ?

Nous débattons de toutes ces questions lors de cette session.

« Les médicaments sont indispensables à conditions que les effets secondaires ne soient pas pires que les douleurs qu'ils traitent »

« J'ai bénéficié d'une journée d'éducation thérapeutique à l'hôpital où je suis suivie pour ma polyarthrite rhumatoïde. Je peux, à nouveau, me regarder dans un miroir ! Doucement je reconstruis mon image et j'écarte celle de la maladie. »  
[ A. 59ans ]

« Quid de la réelle formation du patient dans la prise en charge des effets indésirables de ses traitements ? »

« Je souffre du syndrome SAPHO. Je m'inquiète de mes pertes de mémoire, de mon manque de concentration, de mon manque d'intérêt concernant mon apparence physique. J'ai l'impression de vieillir plus vite à force d'être souvent endormie. Mes activités physiques sont diminuées... »

« Je n'ai plus de projet ! Comment trouver la force et l'envie d'aller de l'avant avec une maladie « à vie » ? » [A.M 42ans]



## MALADIES ASSOCIÉES AUX RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULOSQUELETTIQUES : COMMENT LES IDENTIFIER? COMMENT LES GÉRER?

**MAXIME DOUGADOS**, AP-HP Cochin, Université Paris Descartes

Les pathologies sont rarement isolées mais le plus souvent associées. On parle de comorbidités. Les médecins recherchent-ils systématiquement chez les patients toutes les pathologies qui peuvent être liées ? Comment sont envisagés les traitements ? Peut-on prévenir les comorbidités ? Maxime Dougados nous expliquera comment sont abordées ces questions en pratique et répondra aux nombreuses questions des malades.

« Les maladies associées doivent être prises en compte et bien expliquées aux patients, notamment pour les prévenir ou y remédier, je pense particulièrement aux problèmes intestinaux. »

« Comment savoir si les maladies auto-inflammatoires gastro-intestinales et dermatologiques sont liées aux rhumatismes ? »

« Comment est géré le problème de compatibilité de certains traitements ? »

« Les maladies associées : comment savoir ce qui est dû à la pathologie initiale et ce qui est le fait des traitements ? »

## LES NOUVELLES IMAGERIES DANS LES RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

**GILLES HAYEM**, AP-HP Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Les associations sont très concernées par le problème de l'errance diagnostique ; les témoignages qu'elles recueillent sont nombreux. De plus, les patients souffrant de rhumatismes ou de maladies musculo-squelettiques passent de nombreux examens d'imagerie au cours de leur prise en charge. Ils entendent parler de techniques innovantes, quelles sont ces innovations et quels bénéfices pour les malades ? Gilles Hayem nous en fera un tour d'horizon.

« Est-ce nécessaire de passer successivement : radio, scanner, IRM puis scintigraphie pour mettre un nom sur la maladie ? »

« Quels sont les apports des nouvelles techniques pour le diagnostic et le suivi des traitements de fond ? »

« Existe-t-il une imagerie qui permettrait à elle seule de faire un bilan complet ? »

« Porteur de multiples prothèses, l'IRM m'est déconseillé, le scanner ne donne rien à cause de nombreux artefacts, la radio ne reflète pas la réalité, est-ce que les « nouvelles imageries » nous apporteront de meilleurs résultats ? »

## LES CHEMINS DE LA RECHERCHE : DE L'IDÉE À L'APPLICATION.

MARIE-CHRISTOPHE BOISSIER, AP-HP Avicenne, Inserm, Université Paris 13

**Une idée de recherche, c'est une vision.** On ne sait pas toujours comment elle naît, parfois la vision est irrationnelle. Dans un cas d'école, l'idée repose sur une analyse de la littérature scientifique et des dires lors des colloques de recherche ; cette idée est discutée dans une équipe, car personne ne cherche seul. Sont vues alors les expériences à réaliser pour avancer dans le concept, l'approcher, puis le démontrer : l'idée devient une preuve de concept (le *proof of concept* ou POC des anglosaxons). A ce stade, on a démontré qu'une hypothèse était vraie dans un certain contexte. Ces phases de recherche fondamentales sont celles de la recherche inductive, c'est à dire celle qui repose sur une analyse des mécanismes (ce n'est pas une recherche d'imitation ou de suivisme d'autres recherches, où il suffit alors de reproduire des résultats en modifiant un aspect mineur du dispositif).

**Avant de passer à une application humaine, plusieurs étapes sont souvent nécessaires.** Lorsqu'il s'agit une recherche thérapeutique, il va falloir démontrer que le concept s'applique à un modèle *in vivo* (chez un animal) : ce n'est pas obligatoire mais c'est très souhaitable ; il faut alors chercher un modèle adéquat (*relevant model*). Si l'idée est validée dans un tel modèle, il s'agit d'une POC complète. En même temps, des expériences démontrant l'absence de toxicité (ou une toxicité limitée) sont indispensables et ce, dans plusieurs espèces animales. Ces étapes ne sont pas présentes dans tous les cas, comme par exemple dans le développement de tests diagnostiques, qui se font souvent en passant à la phase humaine directement.

**L'application humaine se fait dans un contexte réglementaire très organisé.** Dans le cas d'une nouvelle thérapeutique, il s'agira d'essais cliniques contrôlés. Schématiquement, on administre d'abord le nouveau médicament chez un petit nombre de sujets sains volontaires à doses très faibles puis croissantes (phase 1) ; puis chez un petit nombre de sujets malades (phase 2) ; puis à des plus grands groupes, en veillant aux sujets témoins pour contrôler l'effet placebo (phase 3). Ensuite surviennent les phases d'autorisations industrielles et de commercialisation.

**Dans tous les cas, les chemins de la recherche sont longs et parsemés d'embûches, d'échecs, avant la joie de la découverte et celle, plus grande encore, de l'application.** Ils nécessitent, de la part des chercheurs, patience, remise en cause permanente, fort pouvoir de conviction pour obtenir des financements, l'ensemble dans un contexte d'indépendance qui est le terreau habituel de la découverte originale. Actuellement, une grande partie des découvertes se fait dans le monde académique pour être ensuite diffusée via l'industrie.

« La recherche doit être équitable pour tous les rhumatismes, même les plus rares. »

« A quand des traitements plus adaptés qui me permettraient de ne plus me réveiller la nuit, de ne plus être handicapé au travail par les douleurs, la fatigue ? »

« Quel avenir professionnel puis-je espérer avec une maladie chronique telle que la PR ? »  
(S. 20 ans)

« Je souhaiterais que le diagnostic puisse être plus précis pour qu'un traitement plus simple soit accessible. »

« J'attends un traitement pour être en rémission et vivre le plus normalement possible. »

## LES CIRCUITS NEURONAUX DE LA DOULEUR CHRONIQUE

**SERGE PERROT**, Centre de la Douleur Hôpital Cochin-Hôtel Dieu, Paris

La douleur est par définition une expérience subjective que la plupart des êtres humains ne peuvent ignorer. Elle est sous-tendue par un ensemble de mécanismes extrêmement complexes, en perpétuel remodelage. Ceux-ci font intervenir des phénomènes autant périphériques, notamment dans les articulations, que centraux, au niveau de la moelle épinière et du cerveau. Sur la douleur, de nombreux préjugés et idées fausses existent et il est important pour les patients et leurs proches de connaître deux points essentiels :

### **1. Douleur aiguë, douleur chronique : deux situations à distinguer.**

- La douleur aiguë est en général liée à des lésions périphériques, comme par exemple une poussée d'arthrite, une fracture osseuse ou encore une rupture ligamentaire. Une lésion peut stimuler des terminaisons nerveuses qui vont envoyer un message vers le cerveau et déclencher une douleur aiguë. Cette sensation sera réduite en général par la guérison de cette lésion. C'est une douleur aiguë dite « nociceptive ». Elle est très fréquente dans les atteintes inflammatoires.
- Dans les douleurs chroniques, et les douleurs rhumatismales sont très souvent des douleurs chroniques, le système nerveux joue un rôle fondamental puisque même si la lésion initiale n'est plus active et donc plus en cause, un ensemble de phénomènes s'est mis en marche provoquant une hypersensibilisation des centres cérébraux responsables de la perception de la douleur. Ceux-ci peuvent diffuser cette perception dans des zones qui n'ont pas été touchées par la lésion. C'est ainsi que dans la lombalgie, dans l'arthrose, on observe très souvent des zones douloureuses plus étendues que le rachis lombaire ou que l'articulation arthrosique elle-même. Cette activation du cerveau explique aussi l'impact des douleurs dans d'autres champs de la vie, notamment le sommeil, l'humeur, la fatigue.

### **2. Des douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques : deux mécanismes différents**

A côté des douleurs nociceptives, il faut mentionner ce que l'on appelle les douleurs neuropathiques. Celles-ci sont liées à une atteinte ou une lésion du système nerveux lui-même, ce qui peut être le cas dans les douleurs des rhumatismes, par exemple une sciatique chronique ou une lésion d'un nerf après une chirurgie prothétique.

En conclusion, il n'existe pas une douleur mais des douleurs au cours notamment des rhumatismes. Il importe de bien étudier ces douleurs pour mieux comprendre quel est le mécanisme sous-jacent. En effet, chaque mécanisme répond à des traitements très différents. Mieux appréhender et analyser les douleurs permet au médecin de mieux les traiter et au patient de mieux les affronter.

« Dès l'enfance, j'ai ressenti fatigue, manque de concentration, douleurs lancinantes avec raideurs. Scolarité déstabilisée, difficultés familiales et puis professionnelles, j'étais désespérée. Pendant des années, j'étais un sujet errant. Je passais de spécialiste en spécialiste jusqu'à des séjours en centre psychiatrique car certains médecins pensaient que c'était « dans la tête ». Puis un rhumatologue a enfin mis un nom sur ma souffrance : la fibromyalgie. » [Claudine]

« Au niveau des circuits neuronaux, existe-t-il un moyen chirurgical, ou autre, pour enrayer la douleur chronique dans la PR ? »

« J'ai repris le sport [quand je n'ai pas trop mal] et renoué avec mes amies ! Cela après avoir rencontré d'autres malades comme moi au cours d'une journée d'Education Thérapeutique du Patient. [J.P. 39ans] »

## RHUMATISMES : POURQUOI PROVOQUENT-ILS DE LA FATIGUE ?

**KARINE LOUATI**, AP-HP, Saint Antoine, Paris

La fatigue est un état de faiblesse survenant après une période d'effort, physique ou psychologique, caractérisée par une diminution de la capacité de travail et une réduction de l'efficacité à répondre aux stimuli. Il s'agit d'un symptôme fréquent dans les rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou la spondyloarthrite [entre 42 et 80%] et les connectivites tel que le lupus systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren. Plusieurs phénomènes peuvent influencer la fatigue : l'activité de la maladie, la douleur, les perturbations du sommeil, l'humeur ou l'anxiété. Une plus grande fatigue est également observée chez les femmes ou les personnes âgées.

Différents mécanismes pourraient avoir un rôle dans la fatigue. Pour chacun, il existe des échanges entre le cerveau et les organes périphériques.

Tout d'abord **certaines parties du cerveau** [cortex pré-frontal et cortex cingulaire] paraissent être plus particulièrement impliquées dans la fatigue comme le montre la visualisation des zones cérébrales en activité en IRM fonctionnelle dans des modèles de fatigue-induite. Le système nerveux central pourrait jouer un rôle via la variation de sécrétion des neurotransmetteurs servant de messagers entre neurones.

De plus, le **système endocrinien** peut être perturbé : il y aurait une dérégulation hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui commande notamment la synthèse de glucocorticoïdes [cortisol] et de catécholamines par les glandes surrénales ; or, ces hormones sont connues pour leur action stimulante. Une résistance aux glucocorticoïdes pourrait également s'installer.

**L'inflammation systémique** en elle-même jouerait un rôle via la sécrétion de protéines de l'inflammation, les cytokines pro-inflammatoires [interleukines IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF- $\alpha$ ], une prolifération anormale des cellules de l'immunité et via l'anémie chronique qu'elle entraîne.

Le système hormonal, le système neurologique et l'inflammation systémique peuvent avoir des interactions entre eux.

Les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires eux-mêmes peuvent parfois être responsables d'une fatigue transitoire bien qu'ils soient plutôt reconnus pour être efficaces sur ce symptôme. La fatigue dans les rhumatismes inflammatoires pourrait donc être l'aboutissement de mécanismes d'action variés et complexes interagissant entre eux.

« Quid de la fatigue de VIVRE suite au cumul de toutes les autres fatigues (morales et physiques) ? »

« La fatigue, c'est aussi handicapant que la douleur. Et puis c'est difficilement explicable à l'entourage. »

« Cette fatigue a une incidence sur le moral et la qualité de vie : se lever fatiguée, se coucher tôt donc pas de soirée, pas de distraction ; ma vie se résume à boulot/dodo, ça me coupe du monde, ça m'isole «pas envie de parler, d'écouter»...»



HUIT ASSOCIATIONS DE MALADES ET LA MISSION ASSOCIATIONS RECHERCHE & SOCIÉTÉ DE L'INSERM ONT COLLABORÉ À L'ORGANISATION DU PROGRAMME POUR LES PATIENTS



**Action Contre les Spondylarthropathies - ACS-France**

<http://www.acs-france.org/>

Président : Franck Gérard

**Association pour l'information et la recherche sur le syndrome SAPHO -AIRSS**

<http://airss-sapho.org>

Présidente : Nathalie De Benedittis



**Association Française de Fibromyalgie - AFF**

<http://aff.monsite-orange.fr>

Présidente: Claudine Grancher

**Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde - ANDAR**

<http://www.polyarthrite-andar.com/>

Président : Gérard Thibaud



**Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes - AFL+**

<http://www.lupusplus.com>

Présidente : Marianne Rivière

**Association de l'Ostéogenèse Imparfaite - AOI**

<http://www.aoi.asso.fr/>

Présidente : Bénédicte Alliot



**Association Française de Lutte Antirhumatisme - AFLAR**

<http://www.aflar.org/>

Président : Laurent Grange

**Solidarité Handicap autour des maladies rares - Solhand**

<http://www.solhand-maladiesrares.org/>

Présidente : Annie Moissin



**Inserm**

Institut national de la santé et de la recherche médicale

L'Inserm et les associations

Pour développer le dialogue et le partenariat entre les chercheurs et les associations, l'Inserm a mis en place un double dispositif qui fonctionne depuis 2004 : une instance de réflexion, le Groupe de Réflexion avec les Associations de Malades (Gram), et une structure opérationnelle, la Mission Associations Recherche & Société.

Pour suivre les nouveaux programmes, comme les séminaires de formation, les rencontres débats thématiques, les journées portes ouvertes des laboratoires, ... ou les dispositifs facilitant le rapprochement des chercheurs et des associations, consultez le site :

<http://www.inserm.fr/associations-de-malades>

Contact : [mission.associations@inserm.fr](mailto:mission.associations@inserm.fr)



## PARTENAIRES



**L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé** [Aviesan] a été créée en 2009 et rassemble les principaux organismes et établissements impliqués dans la recherche en sciences de la vie et de la santé. Elle a pour objectifs d'assurer la cohérence des actions au niveau national, ainsi que la créativité et l'excellence de la recherche française.

**L'Institut Thématique Multi-Organismes « Physiopathologie Métabolisme Nutrition » (ITMO PMN)** est l'un des 9 ITMOs qui forment les piliers d'Aviesan. Ses domaines thématiques concernent le poumon, le système circulatoire et hémostasie, les glandes endocrines, le foie, le rein, la peau, les os et articulations, et l'ensemble des organes mis en jeu par l'alimentation  
<http://www.aviesan.fr>



**La Fondation Arthritis** a été créée en 2006 par une association de malades avec l'objectif de faire avancer la recherche pour guérir les rhumatismes les plus graves comme les rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle a été reconnue d'utilité publique (RUP) par décret du premier ministre l'année de sa création. La Fondation bénéficie d'un fond de dotation de la famille Courtin et de l'Etat, ainsi que du mécénat de la société Clarins qui prend en charge l'ensemble des frais de fonctionnement. Ainsi, 100% des dons collectés sont redistribués à la recherche.

La Fondation Arthritis vise à favoriser tous les aspects de la recherche avec un effort particulier pour la recherche translationnelle. Dans chacun des grands domaines scientifiques et sur l'avis de son Conseil Scientifique, la Fondation Arthritis soutient les meilleurs projets et les équipes les plus dynamiques, et ce dans un souci de complémentarité avec les organismes publics de financement de la recherche, et dans une perspective d'excellence au plan international. La Fondation s'appuie également sur un collectif de six associations qui représente la voix et l'expérience des malades. Ce collectif intervient dans les choix des programmes de recherche et les décisions votées en Conseil d'Administration.

<http://www.fondation-arthritis.org>



des projets de

Société Savante francophone qui réunit les meilleurs experts de la Rhumatologie.

Depuis 1969, **la Société Française de Rhumatologie** soutient la recherche sur les rhumatismes et les maladies musculosquelettiques. Aujourd'hui, la société rassemble les rhumatologues universitaires, hospitaliers et libéraux, sur l'ensemble des questions scientifiques qui font l'actualité de la rhumatologie.

La Société Française de Rhumatologie finance tous les ans sur ses fonds propres recherche fondamentale et de recherche clinique. La SFR s'est imposée comme la

C'est dans ce contexte où la recherche fondamentale et la recherche clinique doivent nécessairement se développer pour répondre aux besoins des malades que la Société Française de Rhumatologie a créé en 2010 **France Rhumatismes**. En faisant appel à la générosité du public et à celle des entreprises, France Rhumatismes vise à fédérer l'ensemble des scientifiques autour de ses objectifs prioritaires. Ce fonds de dotation a pour finalité de financer des projets ambitieux afin que les malades puissent profiter de nouvelles avancées thérapeutiques.

<http://sfr.larhumatologie.fr/> et son portail d'information : <http://www.larhumatologie.fr/>



## PARTENAIRES



Club Rhumatisme  
et Inflammation

**Le Club Rhumatisme et Inflammation (CRI)** est un groupe de travail de la Société Française de Rhumatologie, créé en 1997 et organisé en association 1901. Il s'intéresse aux maladies inflammatoires rencontrées en pratique rhumatologique et en médecine interne.

Le but du CRI est de regrouper les cliniciens hospitaliers et libéraux intéressés par ces affections ; de promouvoir et de développer les études et les recherches fondamentales, cliniques et thérapeutiques en ce domaine et de favoriser la diffusion des connaissances en matière d'affections rhumatologiques inflammatoires et immunologiques, dans toutes leurs formes et dans tous leurs aspects.

<http://www.cri-net.com/>



**Le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses** ou GRID est une association loi de 1901 créée il y a plus de 20 ans par des chercheurs et cliniciens avec pour objectif de lutter contre LES ostéoporoses. Les actions du GRID visent :

- à sensibiliser le grand public et les pouvoirs publics sur les possibilités de prévention et d'action notamment en participant à des programmes d'information.
- à informer le corps médical sur les faits établis, les progrès en cours et à venir tant dans le domaine diagnostique que thérapeutique.
- à encourager les travaux de jeunes chercheurs français en attribuant chaque année une bourse de recherche.

<http://www.grio.org/>



[www.sofmer.com](http://www.sofmer.com)

**La Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER)**, fondée en 1974, est la société savante de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) en France. Elle a pour objet : de discuter, diffuser, valoriser et initier la recherche dans cette discipline à l'occasion des séances scientifiques, du congrès, par l'intermédiaire de sa revue et par l'attribution de bourses de recherche et du prix SOFMER ; de développer les relations avec les organismes de recherche reconnus, les sociétés, associations ou partenaires œuvrant dans le champ de la discipline ; de

participer à la formation des médecins, des paramédicaux et autres intervenants ; d'être un interlocuteur reconnu par les organismes de tutelle.

<http://www.sofmer.com>

Sous le haut patronage de  
Monsieur François Hollande,  
Président de la République

Journée de Recherche & d'Informations



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ  
RHUMATISMES & MALADIES  
MUSCULO-SQUELETTIQUES

# Ensemble contre les Rhumatismes

INSCRIPTIONS :

<http://ecr-2015.sciencesconf.org/>

Inscription gratuite, mais obligatoire

Réalisation : Françoise Rebol Salze [InfoScienceSanté]

Conception graphique, maquette : Adrien Toledano pour la Fondation Arthritis



12 OCT. 2015  
de 8h30 à 17h00

Espace Charenton 327 rue de Charenton, 75012 Paris

