

Ostéoporose

Les fractures non traumatiques de la personne âgée

La survenue d'une fracture non traumatique chez la personne âgée a un impact humain, médical et économique important. L'amélioration des connaissances et des moyens à disposition pour sa prise en charge doivent nous inciter à mettre en place une stratégie multidisciplinaire personnalisée et précoce (comprenant un médecin spécialisé dans les maladies osseuses qu'il soit rhumatologue, endocrinologue, interniste/généraliste, gériatre, et al.).

Les fractures non traumatiques surviennent dans les suites d'un traumatisme à faible énergie (chute de sa propre hauteur ou moins), voire sans traumatisme (spontanées). Par ordre de fréquence, trois maladies principales sont responsables de la plupart des fractures non traumatiques chez les personnes âgées : l'ostéoporose, l'ostéomalacie et les fractures sur os pathologique. La cause la plus fréquente de fracture non traumatique étant l'ostéoporose, nous ferons le point essentiellement sur cette maladie.

Localisation des fractures.

Les fractures ostéoporotiques, dites majeures, concernent les vertèbres dorsales et lombaires, l'humérus et le fémur proximal (FP). Les autres localisations comme le bassin, le radius distal, les côtes, et la jambe (tibia et péroné, chez les femmes uniquement) sont aussi majoritairement dues à l'ostéoporose. Le FP est réputée pour être la plus grave des fractures ostéoporotiques, en raison de ses conséquences en termes de perte d'indépendance et de morbi-mortalité. Les fractures vertébrales l'ont rejointe et doivent être maintenant considérées comme tout aussi préoccupantes. Malheureusement 60 à 70% des fractures vertébrales restent asymptomatiques et non diagnostiquées (1).

Des chiffres qui parlent

Pour l'ensemble de l'Europe, près d'une femme sur deux et un homme sur quatre de 50 ans et plus subiront une fracture ostéoporotique au cours de leur vie restante (2). L'incidence des fractures ostéoporotiques chez la femme de plus de 50 ans dépasse celle combinée de l'ischémie myocardique, des AVC et du cancer du sein (3). Ainsi, toutes les 30 secondes, un Européen est victime d'une fracture liée à l'ostéoporose (4). La survenue d'une fracture de fragilité constitue un point clé dans l'évolution de la maladie, décrite comme une « cascade fracturaire ». La fracture prévalente étant le facteur de risque le plus important des fractures incidentes et des fractures de la hanche en particulier (5). Plusieurs études ont montré que ce sur-risque fracturaire était particulièrement élevé dans les suites de la première fracture (risque multiplié par 2 dans l'immédiat et multiplié par 5 sur 2 ans) (6). Les fractures ostéoporotiques s'accompagnent d'une augmenta-



Dr méd. Maria Sandulovicu
Lausanne



Dr méd. Bérengère Aubry-Rozier
Lausanne

tion de la morbi-mortalité, ainsi que des coûts humain et socio-économiques (7-9). Le nombre de journées d'hospitalisations est plus élevé que celui dû aux maladies respiratoires chroniques obstructives, aux AVC, aux cancers du sein et aux infarctus du myocarde (7).

Le diagnostic d'ostéoporose

Face à une fracture non traumatique, avant de conclure à une maladie ostéoporotique, il faut éliminer une ostéopathie maligne ou un trouble de la minéralisation osseuse comme l'ostéomalacie. Une anamnèse ciblée sur les facteurs de risque d'ostéoporose et des investigations complémentaires sont nécessaires afin d'exclure une origine secondaire (hypogonadisme, malabsorption, myélome multiple, etc.). Pour permettre de confirmer l'altération de la quantité osseuse, nous recommandons la réalisation d'une densitométrie osseuse (DXA). Dans la plupart des centres, celle-ci s'accompagne d'une morphométrie vertébrale de profil (VFA) à la recherche d'une fracture vertébrale prévalente non diagnostiquée. Parfois, un programme de mesure de la microarchitecture osseuse (qualité) est associé (TBS : Trabecular Bone Score), permettant d'améliorer la prédiction du risque fracturaire à venir (10).

A noter que la DXA n'est pas indispensable pour diagnostiquer l'ostéoporose puisque il existe des situations (30 et 50% des cas en Suisse) de valeurs DXA dans la norme ou ostéopénique alors que le patient en souffre de façon évidente (multiples fractures typiques non traumatiques) (11).

La Fondation Internationale de l'Ostéoporose, avec le soutien de l'OMS, a élaboré un modèle qui prédit le risque (en %) de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans. L'outil FRAX® (Fracture Risk Assessment tool) a été développé et adapté à de nombreux pays (12). Son utilisation peut contribuer à une prise de conscience de la maladie et favoriser l'acceptation d'un traitement ciblé. Enfin, pour un meilleur suivi de l'adhérence et de l'efficacité biologique,

FIG. 1 Le remodelage osseux

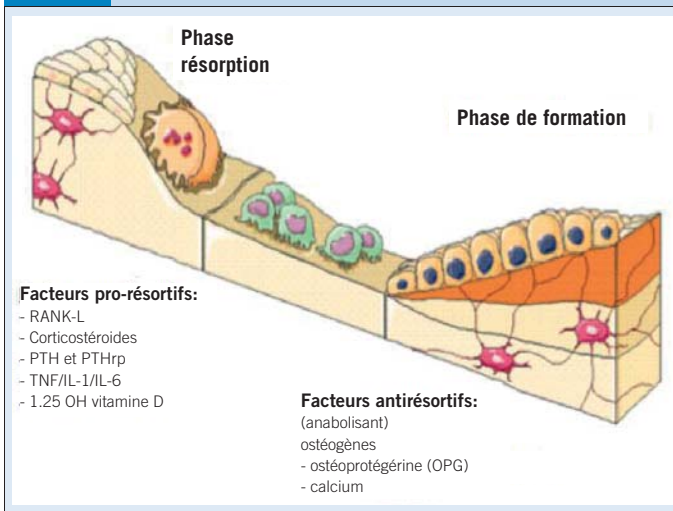
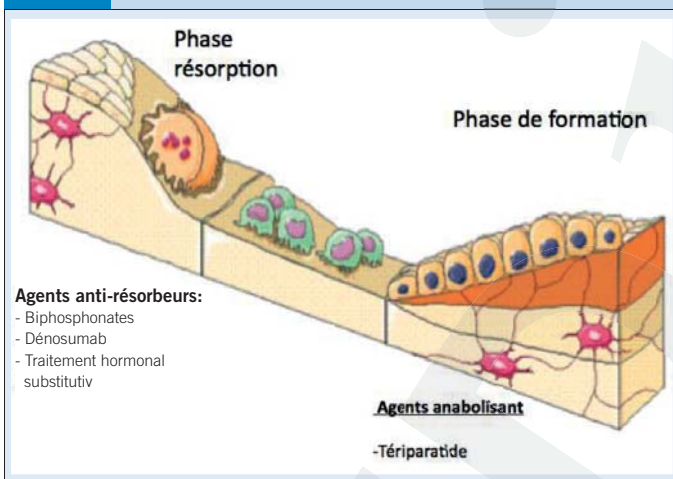


FIG. 2 Mode d'action des traitements de l'ostéoporose



le dosage des marqueurs du remodelage osseux sera demandé. Les β -crosslaps ou CTX (Télopeptide C-terminal du collagène de type 1 sérique) sont des marqueurs de l'activité des ostéoclastes. Le P1NP (Propeptide N-terminal du Procollagène de type 1 sérique) est le marqueur de l'activité des ostéoblastes. Une augmentation des marqueurs de résorption osseuse est associée à une augmentation du risque fracturaire, indépendamment de la DXA chez la femme postménopausique.

Les stratégies thérapeutiques

Elles s'appuient sur une meilleure compréhension de la physiopathologie du remodelage osseux (fig. 1). Il existe une première phase de résorption de l'os ancien, stimulée par le facteur RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) et inhibé par l'OPG (OstéoProtégérine). Puis survient une apoptose des ostéoclastes et une stimulation des ostéoblastes qui fabriquent de l'os ostéoïde qui se calcifie secondairement. Dans le cadre de l'ostéoporose il y a un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse en faveur de cette dernière. Cet équilibre négatif entraîne une baisse de la densité minérale osseuse et une détérioration de

la micro-architecture augmentant la fragilité et la prédisposition aux fractures.

Outre les mesures non-pharmacologiques (hygiène de vie, activité physique et substitution vitamino-calcique optimale) l'arsenal thérapeutique est actuellement varié permettant un traitement adapté à chaque situation clinique sans restriction d'âge. Le choix se fait entre un agent antirésorptif (bisphosphonates et dénozumab) ou un agent anabolisant osseux (tériparatide) (fig. 2). Ce dernier est principalement réservé aux situations sévères ou d'échec thérapeutique des antirésorbants.

Particularités chez la personne âgée

Le choix du traitement doit tenir compte des comorbidités et des antécédents pertinents comme une radiothérapie, une néoplasie avec ou sans métastases osseuses connues, des interactions potentielles dans le cadre de la poly-médication, des changements des métabolismes (hépatique, rénal). Par conséquent, un suivi et surtout une réévaluation périodique du traitement est la clé d'une prise en charge optimale.

Les bisphosphonates, traitement de première ligne, doivent être prescrits pour une durée cumulative de 3 à 5 ans. Le lien récemment décrit entre un traitement prolongé (plus de 5 ans) et les fractures atypiques, notamment sous trochantériennes, impose une réévaluation régulière. Si l'estimation du risque fracturaire et de l'efficacité thérapeutiques le permettent l'alternance des périodes de traitement et des « pauses thérapeutiques » doit se faire.

Ces dernières années, la vitamine D a confirmé sa double action dans la prévention des fractures et celle des chutes chez les personnes âgées. Elle agit sur le métabolisme du calcium en renforçant ainsi les os mais aussi par un effet direct sur la musculature. Nous recommandons le dosage sérique ainsi que la substitution adéquate le cas échéant (cible >30 ug/l ou >75 ng/l). Il n'y a pas de méthode de substitution infaillible, le choix se fait en collaboration avec le patient (13).

De nombreux facteurs extrinsèques, comportementaux ou environnementaux, interviennent dans la genèse de la chute chez les personnes âgées. Les mesures de prévention des chutes doivent toujours être personnalisées.

En plus de ces défis se rajoute souvent toute la problématique de la compliance. C'est une des raisons de l'implémentation des filières de la fracture avec leurs résultats encourageants puisque informer le patient de la sévérité de sa maladie le plus tôt possible permet d'améliorer l'adhésion (14). Un patient qui aura compris les conséquences d'un risque fracturaire élevé (facteurs de risque clinique, masse osseuse basse, remodelage osseux élevé) adhèrera mieux au traitement (15). Les preuves de l'efficacité thérapeutique doivent être recherchées et expliquées au patient pour l'encourager. Plusieurs alternatives thérapeutiques existant (mode d'administration ou molécule) il faut rester attentif aux remarques du patient concernant la tolérance et la motivation.

Conclusions

Les fractures non traumatiques de la personne âgée sont très fréquemment ostéoporotiques. Par rapport à d'autres maladies, l'ostéoporose est souvent asymptomatique (silencieuse). Le développement et la meilleure utilisation de méthodes d'évaluation (DXA, VFA et TBS, marqueurs du remodelage osseux et FRAX®) ainsi que de nouvelles molécules et de nouveaux modes d'admi-

nistration des traitements nous permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge optimale et personnalisée chez des patients même âgés.

Dr méd. Maria Sanduloviciu

Département de l'appareil locomoteur
Hôpital orthopédique
Avenue Pierre-Decker 4
1011 Lausanne
maria-georgeta.sanduloviciu@chuv.ch

Dr méd. Bérengère Aubry-Rozier

Département de l'appareil locomoteur
Hôpital orthopédique
Avenue Pierre-Decker 4
1011 Lausanne
berengere.aubry@chuv.ch

Message à retenir

- ◆ Les soignants, les patients et leur entourage doivent prendre conscience de la gravité de la maladie ostéoporotique. Il existe des méthodes diagnostiques et des traitements efficaces variés et adaptés à toutes les situations rencontrées en pratique clinique, indépendamment de l'âge.
- ◆ Les effets secondaires possibles imposent un suivi et une réévaluation périodique du traitement.
- ◆ La complexité et la richesse de la prise en charge de l'ostéoporose justifierait la présence d'un spécialiste des maladies osseuses dans le cadre du réseau multi-disciplinaire centré sur le patient ostéoporotique.

Références:

1. Casez P et al. Targeted education improves the very low recognition of vertebral fractures and osteoporosis management by general internists. *Osteoporos Int* 2006; 17: 965-70.
2. Johnell O and J Kanis. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: S3-7.
3. Cauley J A , et al. Incidence of fractures compared to cardiovascular disease and breast cancer: the Women's Health Initiative Observational Study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1717-23.
4. Compston J E, S E Papapoulos and F Blanchard. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. Working Party from European Union Member States. *Osteoporos Int* 1998; 8: 531-4.
5. Klotzbuecher C M et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15: 721-39.
6. Van Geel T A et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 99-102.
7. Lippuner K et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int* 1997; 7: 414-25.
8. Abrahamson B et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009 ; 20: 1633-50.
9. Leboime A et al. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 107-12.
10. Aubry-Rozier B. Le tabecular Bone Score. *Rhumatos* 2012; 75: 50-54.
11. Krieg MA et al. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or =70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. *J Bone Miner Res* 2006; 2: 1457-63.
12. Lippuner K et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381-9.
13. Stoll D et al. Can one or two high doses of oral vitamin D3 correct insufficiency in a non-supplemented rheumatologic population? *Osteoporos Int* 2012.
14. Rossini M et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914-21.
15. Aubry-Rozier B and O Lamy. Adherence and chronic disease: what's about osteoporosis. *Rev Med Suisse* 2011; 7: 1316-9.

Personne âgée et le rôle du médecin de famille

Les traitements biologiques

L'apparition ces dernières années de médicaments biologiques efficaces a bouleversé la prise en charge des maladies rhumatismales inflammatoires. Les personnes âgées sont de plus en plus nombreuses à souffrir de ces pathologies en raison de multiples facteurs et notamment de l'allongement de l'espérance de vie. Elles présentent de plus souvent de multiples comorbidités, une polymédication avec un risque d'interactions médicamenteuses augmenté et des fonctions physiologiques altérées.

Cet article est une revue non exhaustive des données concernant l'usage des médicaments biologiques chez la personne âgée en rhumatologie, se concentrant sur leurs efficacités et la sécurité de l'emploi.

Traitements biologiques

Le premier traitement biologique a été utilisé en rhumatologie progressivement il y a une quinzaine d'années. Depuis, de nombreux autres ont été testés, validés et remboursés en pratique quotidienne non seulement dans des maladies inflammatoires en rhumatologie, mais également en dermatologie et en gastro-entérologie.

En rhumatologie, ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, de l'arthrite réactionnelle, des connectivites, des vasculites et des maladies inflammatoires systémiques.



Dr méd. Pascal Zufferey
Lausanne



Dr méd. Alexandre Dumusc
Lausanne

Actuellement, les médicaments biologiques à disposition en rhumatologie sont les anti-TNF α : infliximab (Remicade[®]), etanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]), certolizumab (Cimzia[®]), golimumab (Simponi[®]), un anti IL-6 : tocilizumab (Actemra[®]), un bloqueur des voies de co-stimulation CD80/CD86 : abatacept (Orencia[®]), un anti CD-20 : rituximab (MabThera[®]), un anti IL-1 : anakinra (Kineret[®]) et bientôt un anti IL-12/IL-23 : ustekinumab (Stelara[®]). Ils s'administrent soit en perfusion soit par voie sous-cutanée. Leur coût est très élevé (tab. 1), environ 20'000 à 30'000 CHF par année. La prescription de chacun d'entre eux nécessite l'accord préalable du médecin-conseil de l'assurance maladie

du patient. Il existe souvent des limitations d'utilisation variables selon les molécules, comme une utilisation en 2^e ou 3^e ligne de traitement ou la prescription uniquement par le spécialiste. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les biologiques doivent pour la plupart du temps être combinés aux anciens traitements de fond comme le méthotrexate pour développer leur pleine efficacité. Il faut donc tenir compte de cette combinaison, notamment pour la surveillance des effets secondaires.

Epidémiologie chez la personne âgée

La polyarthrite rhumatoïde présente une prévalence de 1% de la population et 2% chez les patients de plus de 65 ans. 20 à 30% des diagnostics de polyarthrite rhumatoïde sont posés chez des patients âgés de plus de 60 ans. La prédominance féminine est plus faible dans la polyarthrite rhumatoïde des patients de plus de 60 ans (EORA : Elderly Onset Rheumatoid Arthritis) que chez les jeunes. La manifestation initiale de la maladie est souvent plus aiguë, les signes généraux (fièvre, malaise, fatigue) sont plus présents. Les grosses articulations sont plus touchées et les nodules sous-cutanés moins présents. Par contre, la survenue des symptômes à plus de 60 ans n'est pas nécessairement un facteur de mauvais pronostic (1).

La spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique sont généralement diagnostiquées chez les patients de moins de 60 ans. Ces pathologies sont souvent peu ou pas représentées dans les essais cliniques chez les seniors.

Efficacité et sécurité des médicaments biologiques chez la personne âgée

Il est utile de rappeler que les buts du traitement sont non seulement de soulager les signes et les symptômes mais aussi de stopper la destruction articulaire, de préserver la fonction articulaire et de prévenir la déformation des articulations. Dans ce sens, ces nouveaux traitements ont modifié le pronostic fonctionnel articulaire à long terme, en évitant l'apparition progressive des déformations en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Ils diminuent la mortalité en empêchant les défaillances d'organes lors d'atteintes systémiques et en réduisant les complications cardiovasculaires tardives liées à la persistance d'une inflammation chronique dans les maladies rhumatismales inflammatoires. Ils sont donc particulièrement utiles pour les jeunes patients chez qui la maladie inflammatoire risque de perdurer de nombreuses années (2).

Les seniors sont sous-représentés dans les études randomisées et souvent exclus des études en raison des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. La majorité des études concernant l'efficacité et la tolérance des traitements biologiques chez les seniors concernent la polyarthrite rhumatoïde et l'etanercept. Une revue concernant ce médicament dans la polyarthrite rhumatoïde (18 études), la spondylarthrite ankylosante (2 études) et l'arthrite psoriasique (2 études) a montré une augmentation des infections

chez les seniors, mais d'une manière comparable entre ceux traités par méthotrexate. Les événements cardiovasculaires ne sont pas augmentés. Les maladies démyélinisantes ne sont présentes que chez les jeunes patients. Les conclusions de cette méta-analyse doivent cependant être pondérées en raison des critères d'inclusion et d'exclusion sévères excluant les patients âgés polymorbides (3 - 5).

Se rapprochant de la pratique quotidienne, les registres nationaux incluant les patients sous traitements biologiques sont instructifs. Une étude suisse récente (Genevay et al.) basée sur la cohorte suisse SCQM, comprenant 7'000 polyarthrites rhumatoïdes, est particulièrement intéressante, car elle est représentative de la pratique clinique quotidienne de notre pays. Un sous-groupe de patients de plus de 65 ans (n=344) a été comparé à ceux de moins de 65 ans (n=1227) traités par médicaments biologiques. On constate une efficacité clinique semblable selon les différents indicateurs utilisés à l'exception d'une non-amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le taux d'arrêt des traitements est similaire entre les deux groupes avec une durée médiane de traitement de 3 ans par anti-TNF α . Chez les seniors, la cause de l'arrêt du traitement est le plus souvent une néoplasie, moins souvent en raison d'une allergie ou d'une intolérance, alors que les infections sont similaires entre les deux groupes (6).

Le registre américain (Medicare, 1995-2003, n=469) ne montre pas d'augmentation des infections bactériennes par rapport au méthotrexate chez les seniors (7). Par contre, une analyse du registre britannique entre 2001 et 2009 (n=7523 patients-années de suivi chez les seniors) objective une augmentation faible, mais significative du risque infectieux chez les seniors surtout dans les six premiers mois de traitement (8).

Il est intéressant de signaler que chez les patients de tous âges, le risque infectieux est le plus élevé lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques.

Il n'y a par contre pas de donnée spécifique dans les divers registres comparant les divers médicaments biologiques entre eux chez la personne âgée.

Les recommandations de traitement suisses (SSR), européennes (EULAR) et américaines (ACR) pour la polyarthrite rhumatoïde ne tiennent pas compte de l'âge du patient, mais de l'activité de la maladie évaluée à l'aide de différents outils.

TAB. 1 Traitements biologiques utilisés en rhumatologie

Molécule	Nom de marque	Administration	Fréquence (Semaines)	Cible	Coût annuel (CHF)
infliximab	Remicade®	iv	4/8	TNF α	26'360
etanercept	Enbrel®	sc	1	TNF α	24'520
adalimumab	Humira®	sc	2	TNF α	23'430
certolizumab	Cimzia®	sc	2	TNF α	20'920
golimumab	Simponi®	sc	4	TNF α	23'180
tocilizumab	Actemra®	iv	4	IL-6	22'570
abatacept	Orencia®	sc	4	CD80/CD86	23'530
rituximab	Mab Thera®	iv	24	CD20	11'010 (min)

Coût annuel estimé selon prix du Compendium 2012 pour un patient de 70 kg.
Coût de l'injection non compris.

Rôle du médecin de famille

Selon les recommandations de la société suisse de rhumatologie (www.rheuma-net.ch), les patients rhumatologiques sous traitement biologique doivent au minimum avoir un contrôle annuel chez le spécialiste en situation stable. Il est aussi fortement recommandé que chaque patient soit inclus dans le registre suisse SCQM (www.scqm.ch).

Le médecin de famille est responsable de référer son patient en cas de suspicion d'arthropathie inflammatoire au rhumatologue qui confirmera le diagnostic et proposera un traitement. De son côté, le médecin de famille peut effectuer le bilan avant le traitement biologique comprenant : formule sanguine complète, créatinine, transaminases, VS, CRP, sérologies HBV, HCV, dépistage HIV, test de Mantoux ou IGRA, RX thorax pour les anti-TNF alpha et l'abatacept. S'ajoute un profil lipidique pour le tocilizumab, le dosage du FR, des anticorps anti-CCP et la mesure des IgG et IgM pour le rituximab. Le suivi des valeurs biologiques aux trois et six mois doit être coordonné entre le rhumatologue et le médecin de famille. Ce dernier doit également être attentif au patient sous traitement biologique à tout événement infectieux, néoplasique ou neurologique. Il doit avoir un seuil de suspicion et de traitement plus bas pour les infections, son patient étant immuno-supprimé.

Conclusion

L'efficacité des traitements biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies est semblable chez les patients âgés de plus de 65 ans et les plus jeunes. L'incidence des effets indésirables est augmentée chez les personnes âgées par rapport aux plus jeunes, mais ne dépend globalement pas du traitement biologique utilisé, mais plutôt des co-médications, anti-inflammatoires, telles que les corticoïdes ou le méthotrexate.

A notre avis, l'âge du patient ne doit pas interférer dans la décision thérapeutique sur l'instauration d'un traitement biologique. Cependant, la décision doit être prise en considérant les comorbidités du patient, son atteinte fonctionnelle et le pronostic vital à moyen terme. Le dialogue avec le médecin traitant est ici primordial, car c'est lui qui connaît le mieux son patient et son environnement.

Message à retenir

- ◆ Les personnes âgées souffrent également de rhumatismes inflammatoires, leur proportion est croissante.
- ◆ Les médicaments biologiques sont efficaces, sûrs, mais chers et nécessitent un suivi spécifique.
- ◆ L'efficacité des médicaments biologiques est similaire chez les seniors, et ne présente pas d'augmentation du risque infectieux significative par rapport au traitement habituel (méthotrexate, corticothérapie).
- ◆ La prescription de médicaments biologiques chez les seniors doit tenir compte de l'activité de la maladie, des comorbidités, de l'atteinte fonctionnelle et du pronostic vital à moyen terme.

Références:

1. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs & aging* 2005;22(10):809-22.
2. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis and rheumatism* 2010;62(1):22-32.
3. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65(3):379-84.
4. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs & aging* 2007;24(3):239-54.
5. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006;33(2):234-43.
6. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and rheumatism* 2007 ;57(4):679-85.
7. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007;56(6):1754-64.
8. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50(1):124-31.

Dr méd. Pascal Zufferey

Département de l'appareil locomoteur
Hôpital othopédique
Avenue Pierre-Decker 4
1011 Lausanne
pascal.zufferey@chuv.ch

Dr méd. Alexandre Dumusc

Département de l'appareil locomoteur
Hôpital othopédique
Avenue Pierre-Decker 4
1011 Lausanne
alexandre.dumusc@chuv.ch