

FMC

Revue de la littérature (1)

Granulomatose avec
polyangéite

Comprendre
la souffrance somatique

Troubles musculo-
squelettiques de l'épaule
chez les caissières

SOCIO-PRO

Une convention sans moyens

Médicament : la France à
l'heure du Sunshine Act

JURIDIQUE

Secret médical :
privilège ou contrainte ?



Le Rhumatologue

Revue de la Fédération Française
de Rhumatologie
www.france-rhumato.fr

Directeur de la Publication
Renaud Samakh

Rédacteur en chef
Dr José Carbonnier

Coordination de la rédaction
Olivia Solvit
o.solvit@regifax.fr

Conseillers Scientifiques
Pr Bernard Mazières, Pr Philippe Orcel,
Pr Jean-Denis Laredo

Comité de Rédaction
Dr Armand Bejbaum, Dr Pierre Cayla
Dr Jean-Claude Gardiol, Dr Eric Gibert,
Dr Gilbert Guiraud, Dr Jean le Gallo
Dr Yannick Hesbert, Dr Henri Lellouche,
Dr Benoît Loze, Dr Jean-Jacques Mora,
Dr Olivier Rossignol, Dr Hervé Zakarian

Comité de lecture
Dr Daniel Chenebit, Dr Philippe Boyer,
Dr Didier Jacques, Dr François Badois,
Dr Nicole Molinas, Dr Patrick Maury,
Dr Michel de Bandt, Dr Françoise Gondouin,
Dr Lydie Coelho-Mandes

Edition, Publicité et abonnements
Regifax
45-47 rue d'Hauteville
75010 Paris
Tél : 01 47 70 00 96
Fax : 01 48 24 14 97

Publicité et Congrès F.F.R.
François Bondu
f.bondu@regifax.fr

Maquette
Carole Dufés
c.dufes@regifax.fr

Couverture : photo Shutterstock

Impression
BARBOU IMPRESSIONS
8, RUE MARCEL-DASSAULT, BONDY
RCS BOBIGNY B 572 188 357

Tarif abonnement : 1 an : 40 €
Trimestriel réservé au corps médical
Tirage : 3 500 exemplaires

**É** D I T O R I A L

OLIVIER ROSSIGNOL

DROIT DE RÉPONSE

A la suite de notre précédent éditorial, on nous a fait remarquer que la Société Française de Rhumatologie avait été lésée par notre estimation : si l'on prend en considération les membres associés et les membres étrangers, ce sont plus de 1350 adhérents qu'il faut compter. Dont acte, avec nos excuses pour cette erreur de calcul involontaire, probablement due à l'utilisation d'une version obsolète de l'annuaire de notre Société savante. Cette mise au point faite, le problème de la représentativité de nos instances reste inchangé : si l'on part du principe que le Développement Professionnel Continu doit bientôt démarrer officiellement (ce qui est loin d'être acquis vu la conjoncture politique et la proximité des élections nationales), le Collège Français des Médecins Rhumatologues (CFMR) est l'organisme qui, sous la houlette de la Fédération des Sociétés Savantes, validera pour chacun d'entre nous à la fois les actions de DPC susceptibles d'être entreprises, et la bonne fin de celles-ci à l'échelon individuel. Quel pouvoir sur chacun d'entre nous ! Le CFMR tire sa légitimité de sa parité hospitalo-libérale et de sa représentativité. On peut déjà se demander ce que les rhumatologues hospitaliers connaissent de la pratique des rhumatologues libéraux, (et réciproquement, bien que la réciproque ne soit pas tout à fait vraie) : nous parlons ici « métier », et non pas connaissances, puisqu'il s'agit encore et toujours d'évaluation des pratiques professionnelles. Quoi qu'il en soit, la SFR est justement représentée au Conseil d'Administration du Collège, puisque la totalité des 18 rhumatologues hospitaliers qui y ont été élus ou nommés en font partie. Pour ce qui est des rhumatologues libéraux, c'est une autre affaire ! On sait déjà qu'il est difficile de poser des questions sur l'organisation des récentes élections au Conseil d'Administration du Collège (communication des listes d'électeurs, équité entre les candidats, modalités du vote) sans provoquer un tollé d'indignation et une campagne téléphonique contre le seul candidat qui ne soit pas issu du syndicat, membre fondateur du Collège au même titre que la SFR. Aussi, il serait vraiment très vicieux de s'étonner qu'à la suite d'un vote sur liste unique présentée par une seule structure, les battus du scrutin se retrouvent quand même administrateurs désignés... par cette même structure ! Manque-t-on à ce point de volontaires pour participer, ou l'importance de la tâche nécessite-t-elle un tel verrouillage ? Plutôt qu'un simulacre d'élections, autant faire désigner la totalité des administrateurs par les structures professionnelles, comme au bon vieux temps du Conseil National de Rhumatologie. Evidemment, à l'époque, la Fédération Française de Rhumatologie figurait en juste place dans un CNR dont la représentativité, librement consentie par tous, était reconnue par tous. La situation actuelle, issue des manœuvres que l'on sait, peut-elle perdurer sans s'exposer à voir un jour la légitimité du Collège contestée devant les instances officielles ou même devant la justice ? Personne ne le souhaite, mais si le Développement Professionnel Continu doit continuer à se mettre en place dans de telles conditions, il est clair que la question se posera un jour ou l'autre, dans l'intérêt même de nos confrères rhumatologues.

Pendant ce temps, la Fédération Française de Rhumatologie poursuit son petit bonhomme de chemin notamment en travaillant au projet GIRL, l'indice de mesure de la qualité de vie du patient suivi en rhumatologie de ville. Ceci au cas où le DPC obligatoire verrait vraiment le jour. L'idée étant de mettre à la disposition de tous nos confrères un outil permettant, en quelques minutes par jour d'utilisation (c'est-à-dire quasiment rien), de mesurer l'impact de notre prise en charge sur la qualité de vie des patients : quelle meilleure évaluation des pratiques professionnelles que celle-ci ? Bien sûr, la mise au point d'un tel outil, décliné pour toutes les pathologies les plus courantes vues en ville, nécessite un important travail de validation, pour lequel des groupes « pilotes » ont déjà été mis en place. Mais si le projet aboutit, c'est la garantie, pour tous ceux qui souhaiteront utiliser cet indice, de satisfaire sans contraintes aux obligations légales de DPC, plutôt que de s'obliger à pratiquer les méthodes abscones d'EPP dont l'Administration nous a abondamment abreuvés ces dernières années. Bien entendu, ceux qui ont suivi les épisodes précédents se doutent qu'un outil imaginé et développé par la FFR a des chances plus que minimales d'être validé par des instances telles que celles d'aujourd'hui. Aussi la Fédération propose-t-elle à la SFR, par l'entremise de sa section « Qualité de Vie », une collaboration directe permettant d'aboutir à une validation scientifique irréprochable de cet outil. De la même façon, constatant bien que la situation est bloquée par ailleurs, il a été demandé à la SFR, membre fondateur du Collège, de prendre l'initiative d'une réforme des statuts de celui-ci pour aboutir à une représentativité incluant la Fédération à sa juste place. N'est-ce pas s'honorer que de contribuer à rétablir la justice et l'équité ?

**Soutenez la FFR,
abonnez-vous à la revue**

Le
Rhumatologue
Revue de la Fédération Française de Rhumatologie



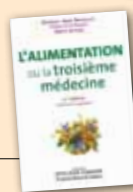
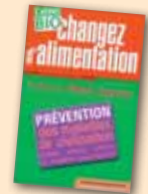
ABONNEZ-VOUS ET RECEVEZ DES LIVRES EN CADEAU !

ABONNEMENT POUR 1 AN / 40 €

- « *Rhumatismes et si votre alimentation était coupable ?* » - Dr Poinsignon

ABONNEMENT POUR 2 ANS / 80 €

- « *Rhumatismes et si votre alimentation était coupable ?* » - Dr Poinsignon
- « *L'alimentation ou la troisième médecine* » - Dr Seignalet
- « *Changez d'alimentation- Prévention des cancers* » - Pr Joyeux



Pr Dr

Prénom..... Nom.....

Adresse

Code Postal.....Ville

Tél..... Fax.....

E-mail.....@.....

Règlement par chèque à l'ordre de REGIFAX - 45 rue d'Hauteville 75010 Paris / Tél. 01 47 70 00 96

Une facture acquittée vous sera adressée, votre abonnement étant déductible de vos frais professionnels au titre de la formation.

Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

FORMATIONS GRATUITES À L'ANGLAIS MÉDICAL !



Une équipe de professeurs spécialisés dans le médical

GRATUIT DANS LE CADRE DES ACTIONS
de L'Association Fédérale pour la Formation des Médecins

Retrouvez toutes ces informations sur le site www.regifax.fr

L'AFFM propose des cursus entièrement gratuits de formation à l'anglais médical.

Deux types de cursus sont proposés :

- . des formations d'une journée de conversation en vue de vous préparer aux congrès organisés à l'étranger,
- . des formations de trois journées indissociables adaptées à votre niveau d'anglais.

Il s'agit avant tout de stages conviviaux, ludiques et pratiques, pour vous permettre de développer votre aisance verbale et vous donner confiance dans toutes sortes de situations s'offrant à vous, destinés aux médecins de profession libérale.

Les formations se déroulent à Paris de 9h30 à 17h30 (repas dans un restaurant et pauses en anglais avec les formateurs).

Le centre de formation est situé à Paris centre, métro Bourse - 75002 PARIS.

N'hésitez pas à contacter Solenne au 01 47 70 56 15.



Formation Médicale Continue

Revue de la littérature

Michel de Bandt

L'approche psychologique, une clé pour la compréhension de la souffrance somatique

Fabien Bareth

La granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener)

Edouard Pertuiset

Facteurs de risque de troubles musculosquelettiques de l'épaule chez les caissières de supermarchés à Abidjan

CHU Abidjan

6

16

18

25



Rubrique juridique

Le secret médical : privilège ou contrainte pour le corps médical ?

Michel Bernard et Jean-Philippe Hellier

28



Informations Socio-Professionnelles

Catherine Sanfouche

Brèves

La loi Fourcade revue et corrigée par le Conseil Constitutionnel

Médicament : la France à l'heure du *Sunshine Act*

Une convention sans moyens

31

31

32

33



Industrie

Dernières nouvelles

Michel Bodin

34



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Dr Michel de Bandt

Hôpital Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois

● ● ● MODÈLES EXPÉRIMENTAUX



LES STATINES INHIBERAIENT LA PRODUCTION D'INTERFÉRON EN CIBLANT LES CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOÏDES

Les statines sont douées de multiples propriétés, en particulier immunomodulatrices. Ces effets ont été démontrés dans certaines maladies auto immunes. Mais par quel mode d'action ? Les auteurs font l'hypothèse que les statines modifient la production d'interféron de type I. Les statines pourraient en effet cibler les cellules dendritiques plasmacytoïdes qui secrètent l'interféron. A l'appui de cette hypothèse, le rôle de l'interféron dans le lupus et le « bénéfique » des statines dans cette affection a été étudié.

Des monocytes humains sont isolés par cytométrie en flux et mis à incuber avec des statines (simvastatine et pitavastatine). L'activation de ces cellules est appréciée ainsi que la production d'interféron et les variations de la signalisation intracellulaire. Le travail démontre que les statines inhibent profondément la production de TNF alpha et d'interféron alpha par les cellules dendritiques plasmacytoïdes après stimulation de

celles-ci par un ligand des TLR. Cet effet inhibiteur est annulé par la mise en présence de géranyl géranyl pyrophosphate et est reproduit par un inhibiteur du géranyl géranyl transférase ou un inhibiteur de Rho kinase, suggérant par là que l'action inhibitrice des statines se fait par l'inactivation de Rho géranyl géranyl. Les statines inhibent l'expression de P38 MAPK phosphorylée et d'Akt et leur effet inhibiteur de la réponse IFN se fait en empêchant la translocation nucléaire de l'IRF7 (IFN regulatory factor 7).

Cet élégant travail mécanistique suggère donc que les statines possèderaient un rôle propre en contrôlant à la fois la production d'interféron de type I chez les patients lupiques et la production d'interféron induite par le sérum lupique. Il apporte des arguments sérieux pour le développement de ces molécules dans le traitement du lupus.

A. H. Ito et coll. Statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, function as inhibitors of cellular and molecular components involved in type I interferon production. Arthritis & Rheumatism, 2010;62:2073-2085.

● ● ● POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



PERFORMANCE COMPARÉE DES CRITÈRES ACR 1987 ET 2010 DE LA PR

La reconnaissance précoce d'une PR est un élément important permettant d'instaurer un traitement efficace. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 de la PR remplacent ceux de 1987 et ont été développés dans cette optique

chez des patients avec un rhumatisme inflammatoire récent. Ces nouveaux critères doivent donc être soumis au crible de la validation dans de nouvelles cohortes de patients avec des arthrites récentes.

Pour ce faire, les données de tous les patients vus par une même équipe avec une arthrite récente de moins de 3 mois et suivis pendant 18 mois ont été collectées, leur devenir précisé et pour tous la validation (ou non) des critères 1987 et 2010 appréciée.



La cohorte comportait 265 patients, dont 65 avaient un autre diagnostic à l'entrée. Parmi les 205 patients restant, l'analyse à l'inclusion montre que 20 % satisfaisaient à la fois les critères 1987 et 2010, 3 % seulement les critères 1987 et 22 % seulement les critères 2010. Lorsqu'ils sont utilisés à l'inclusion, les critères 2010 détectent plus de patients nécessitant ensuite un DMARD dans les 18 mois de suivi (62 % vs 38 % $p < 0,001$ et en particulier du MTX 68 % vs 42 % ; $p < 0,01$) que les critères 1987. Cependant, on observe que plus de patients avec une maladie complètement résolutive sans traitement sont classés PR avec les critères 2010 (8 %) qu'avec les critères 1987 (2 %, $p = 0,01$).

La conclusion de ce travail est donc que les nouveaux critères ACR/EULAR 2010 permettent une identification rapide de plus de patients que les anciens critères ; il existe cependant un petit risque de diagnostic par excès. Une question importante à ce stade est de savoir qui sont ces patients ? Ont-ils une authentique PR mais dans une forme abortive ou une autre maladie... ?

M. Z. Cader et coll. *Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. Ann Rheum Dis 2011;70:949-955.*

L'INCIDENCE DE LA PR EST-ELLE EN AUGMENTATION ?

Quelle est actuellement la variation (période 1995-2007) de l'incidence et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde ? Certaines études récentes suggérant en effet que la maladie est en recul, il était utile d'avoir des données fiables à large échelle.

Pour répondre à la question, l'équipe de la Mayo Clinic a examiné sa base de données. L'équipe a donc à la fois utilisé sa propre cohorte de nouveaux patients, établie entre 1955 et 1994, puis inclus tous les nouveaux patients incidents (âgés de plus de 18 ans et répondant aux critères ACR 1987) vus entre le 01-01-1995 et le 31-12-2007 et enfin constitué une cohorte de PR prévalente au 1^{er} janvier 2005.

Dans chaque cas, incidence et prévalence ont été calculées et ajustées pour le sexe et l'âge d'une population blanche nord américaine des années 2000. Les variations des taux d'incidence ont été appréciées avec les lois de Poisson.

Entre 1995 et 2007, la cohorte incidente comporte 466 patients (âge moyen 55,6 ; 69 % de femmes et 66 % séropositives). L'incidence annuelle de la PR ajustée pour l'âge et le sexe est estimée à 40, 9/100 000 habitants. Sur la période 1995-2007, l'incidence de la PR augmente un peu chez les femmes ($p = 0,02$) mais pas chez les hommes ($p = 0,74$). Cette variation à la hausse est la même dans toutes les tranches d'âge.

La prévalence de la PR (ajustée pour l'âge et le sexe) au 1^{er} janvier 2005 est de 0,72 % (IC 95 %, 0,66 - 0,77), ce qui est en augmentation par rapport à l'estimation faite en 1995 (0,62 %; IC 95 % 0,55 - 0,69 ; $P < 0,001$). Appliqué

à la population générale des USA, ce chiffre indique qu'au 1^{er} janvier 2005, environ un million et demi d'américains adultes souffraient de PR, ce qui est en augmentation par rapport à l'estimation précédente de 1,3 million en 1997.

La conclusion de cette enquête est qu'il semble exister une majoration de l'incidence de la PR aux USA chez les femmes sur le période 1995-2007. Les raisons de cette variation ne sont pas connues, mais il est possible que le poids de certains facteurs environnementaux (tabac...) ne se fasse sentir.

E. Myasoedova et coll. *Is the incidence of rheumatoid arthritis rising ? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis & Rheumatism, 2010 ;62 :1576-1582.*

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU VACCIN H1N1 CHEZ LES PATIENTS RHUMATISMAUX

Les recommandations de l'OMS conseillaient d'utiliser un vaccin H1N1 trivalent contenant le virus A/California/7/2009/H1N1 pour la campagne vaccinale 2010-2011. Mais cette recommandation ne reposait sur aucune étude de tolérance et d'efficacité chez des patients souffrant de RIC.

Une cohorte de 1668 patients souffrant de RIC (lupus, PR, Behçet, SAPL, myosites, rhumatismes psoriasiques, Sjögren, vascularites systémiques, Wegener...) ainsi qu'une cohorte de 234 sujets contrôles ont été vaccinés par une souche A/California/7/2009/H1N1 non adjuvée. Les patients ont été évalués avant et 3 semaines après la vaccination, le nombre de séroconversion, le taux de séroprotection et la variation géométrique du taux d'anticorps ont été appréciés.

Après vaccination, le taux de séroprotection est de 68,5 % contre 82,9 % (chez les contrôles) $p < 0,0001$; le taux de séroconversion est de 63,4 % contre 76,9 %, $p < 0,001$ et la variation GMT des taux d'anticorps est de 8,9 contre 13,2 $p < 0,0001$. De manière générale, les réponses sont significativement plus faibles chez les patients souffrant de RIC que chez les contrôles après une seule injection de vaccin non adjuvée. L'analyse par catégories de maladies montre que certaines répondent nettement moins bien que les autres (lupus $p < 0,0001$, PR $p < 0,0001$, Rhu Pso $p = 0,0006$, SPA $p = 0,04$) et que les contrôles, que ce soit en termes de séroconversion, de séroprotection ou de variation GMT des taux d'anticorps. *A contrario*, la vaccination est très bien supportée chez ces patients, sans effets sur leur maladie inflammatoire.

Ce travail confirme donc la possibilité de vacciner ces patients et la nécessité d'utiliser des doses vaccinales plus fortes (ou adjuvées) que dans la population générale.

C. Saad et coll. *Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:1068-1073.*



EFFET DES BIOTHÉRAPIES SUR LA RÉPONSE VACCINALE H1N1

Les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques répondent moins bien aux vaccinations, à la fois à cause de leur affection mais aussi de leurs traitements. Qu'en est-il de la vaccination H1N1 ?

Pour apprécier la réponse au vaccin H1N1 adjuvé, 173 patients suisses (82 PR, 45 SPA et 46 avec une autre maladie rhumatologique inflammatoire) ont été vaccinés ainsi que 133 sujets contrôles. Ils ont tous reçu soit une dose de vaccin A/09/H1N1 adjuvé pour les sujets contrôles, soit deux doses pour les patients souffrant de RIC.

Les réponses anticorps ont été évaluées par un test d'inhibition d'hémagglutination, 3 semaines avant et 3 semaines après les injections vaccinales. Les valeurs moyennes géométriques (GMT) des titres d'anticorps et la protection vaccinale ($\text{GMT} > 40$) ont été appréciées dans chaque cohorte. En parallèle un questionnaire médical exhaustif permettait d'appréhender les éléments de la réponse vaccinale et les effets secondaires.

A l'inclusion, des taux d'auto anticorps séro protecteurs anti-H1N1 sont présents chez 14,8 % des patients et 14,2 % des contrôles. Une réponse vaccinale significative est notée dans les deux groupes, mais le taux GMT et le taux de séroprotection restent bas chez les patients par rapport aux contrôles ($\text{GMT } 146$ vs 340 , et taux de séroprotection de $74,6$ % vs 87 %; $P < 0,001$ pour les deux comparaisons).

La seconde injection, chez les patients, augmente considérablement les réponses GMT et le taux de séroprotection, de manière identique à ce qui est observé avec une seule injection chez les contrôles. L'analyse en régression multivariée montre que l'emploi de DMARDS (hormis le PLAQ et la SZP), un âge avancé et l'usage récent (moins de 3 mois) de stratégies anti-B sont les facteurs essentiels qui déterminent une mauvaise réponse vaccinale. L'usage des anti-TNF ne semble pas dans ce travail compromettre la réponse vaccinale. Enfin, le vaccin est bien toléré sans aucun effet secondaire chez les patients, ni retentissement sur la maladie rhumatologique.

En conclusion la vaccination anti-H1N1 est sans danger pour les patients et sans effet sur leur maladie rhumatologique. Les traitements de fond et en particulier le RTX influencent la réponse vaccinale qui demande pour être optimale l'usage de deux doses de vaccin adjuvé chez ces patients pour aboutir à une séroprotection identique à celle de la population générale.

C. Gabay et coll. *Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: A prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. Arthritis & Rheumatism, 2011 ;63:1486-1496.*

DÉFINITION DE LA RÉMISSION DE LA PR SELON L'ACR

La rémission de la PR est l'objectif théorique que se fixe chaque rhumatologue prenant en charge un patient. Il existe cependant presque autant de définitions de la rémission que de rhumatologues et il faut donc signaler le travail d'un groupe conjoint ACR/EULAR qui propose une définition, certes provisoire, mais surtout consensuelle de cette rémission. Un comité d'experts membres de l'ACR de l'EULAR, sous l'égide de l'OMERACT, a donc été réuni afin d'évaluer les différentes définitions et leurs usages dans des essais randomisés déjà publiés. Le comité demandait de principe une définition stringente de la rémission (avec très peu ou pas d'activité résiduelle de la maladie) et a donc analysé les outils disponibles qui comportaient au minimum les items suivants : compte articulaire et marqueurs de l'inflammation.

Les membres du groupe ont ensuite été interrogés afin de dire ce qui, à leurs yeux, représentait le mieux une rémission de la PR. Les définitions proposées ont ensuite été testées. Pour choisir une définition, les données des RCT ont été étudiées afin d'apprécier l'apport que représentent les données apportées par le patients (patient reported outcomes) ainsi que la capacité des items candidats à prédire un bon devenir fonctionnel et structural (radiologique).

L'enquête pour la recherche des définitions de la rémission a retrouvé des outils avec des niveaux de définition de rémission déjà validés, qui comportaient des valeurs comprises entre 0 et 1 (exemple : nombre d'articulations douloureuses et gonflées, CRP, avis global du clinicien...). Pour les experts, il a semblé néanmoins utile d'ajouter une mesure, une information, délivrée par le patient. L'analyse des suivis pendant deux ans des patients des RCT montre que nombre de définitions candidates se comportent bien et de façon équivalente pour définir la rémission et surtout pour prédire le devenir fonctionnel et structural à long terme. Cependant, les items basés sur un compte articulaire de 28 articulations, ne se comportent pas aussi bien que les autres items pour prédire le devenir radiographique et structural.

Compte tenu de toutes ces données, les experts proposent de garder deux définitions de la rémission :

- 1) rémission définie par un compte d'articulations douloureuses < 1 , compte d'articulations gonflées < 1 , une CRP < 1 mg/ml et une EVA du patient < 1 ;
- 2) définition basée sur un score SDAI $< \text{ou} = 3,3$.

Les experts suggèrent que ces deux définitions puissent être utilisées indifféremment et appliquées universellement et recommandent cet objectif comme objectif primaire des RCT de l'industrie à venir.

Que penser de cette proposition ? Clairement, elle a le mérite d'exister et de permettre au monde entier de parler d'une seule voix. La rémission est notre but premier, c'est bon de le définir. Mais chacun perçoit aussi qu'à l'heure actuelle, cette définition est à peine ébauchée et restera en remaniement évolutif permanent.

D. Felson et coll. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*, 2011;63:573-586.

DOIT-ON INCLURE UNE IMAGERIE DANS L'ÉVALUATION DE LA RÉMISSION DE LA PR ?

De nouveaux critères de rémission viennent à peine d'être proposés par l'ACR que déjà ils apparaissent incomplets, certains voulant y ajouter un critère d'imagerie... En effet, un patient peut répondre aux critères de rémission mais conserver des synovites détectables cliniquement ou en échographie, et on sait qu'elles vont provoquer des dégâts.

Le groupe de P. Emery se fait l'avocat de critères de rémission encore plus stringents (absence totale de synovite) et essaye de valider cette hypothèse par une analyse clinique et échographique. Des patients souffrant de PR et dont le DAS 28 est $\leq 2,6$ pendant au moins 6 mois sont étudiés et reclassés en utilisant les nouveaux critères plus stringents de rémission et sont ensuite analysés en échographie doppler pour détecter des synovites résiduelles.

Un total de 128 patients est analysé, tous ont une DAS28 < 2,6 (médiane DAS28 = 1,70) et sont traités soit par DMARD seuls (n=66) soit en association avec un anti-TNF (n=62). Parmi les 640 articulations analysées en échographie 5 % ont un signal doppler modéré ou intense, 8 % sont cliniquement tuméfiées et 1 % sont douloureuses. Parmi les patients répondant aux critères de rémission DAS 28, ACR et SDAI, on observe que des anomalies doppler modérées ou intenses sont retrouvées chez respectivement 21 %, 15 % et 19 %. Si on utilise les critères plus stringents de rémission proposés récemment, on observe une réduction du nombre moyen d'articulations gonflées et douloureuses ($p < 0,001$) mais pas du nombre de patients avec des anomalies doppler. Ainsi, 32 patients avaient un DAS 28 < 1 point et 25 % d'entre eux avaient encore des signes d'activité au doppler.

La conclusion des auteurs est que l'usage de critères plus stringents réduit les signes inflammatoires mais que le pourcentage d'articulation avec des anomalies doppler n'est pas modifié. Ces données suggèrent donc que les critères cliniques sont insuffisants pour détecter des signaux inflammatoires faibles mais significatifs et doivent être associés à une imagerie en écho doppler.

B. Saleem et coll. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments *Ann Rheum Dis* 2011;70:792-798.

L'ÉCHOGRAPHIE DES PR EN RÉMISSION PRÉDIT LE RISQUE DE RECHUTE

Le but de la PR est la rémission, celle-ci est actuellement définie cliniquement. Des auteurs ont donc voulu savoir si la pratique d'une imagerie écho-doppler des mains apportait un plus à cette définition en se demandant :

- 1) combien de patients avec une PR récente et combien de patients avec une PR ancienne arrivaient au stade de rémission échographique ?
- 2) quelle était la valeur prédictive de cette imagerie ?
- 3) combien de patients avec et sans rémission échographique rechutaient après un an de suivi ?

Pour ce faire, 48 patients avec une PR récente et 46 patients avec une PR ancienne mais dont tous avaient un score d'activité selon le DAS44 < 1,6 ont été analysés. Ils ont bénéficié d'une échographie de 6 articulations des mains et des poignets à la recherche de synovites.

On observe dans cette cohorte que 56,2 % des PR récentes et 50 % des PR anciennes sont en rémission selon les critères ACR. Le suivi échographique montre que 43,7% des patients avec une PR récente et seulement 17,4 % de ceux avec une PR ancienne n'ont pas de signe de synovite à l'examen échographique. Autrement dit, en utilisant une définition stricte de rémission (les critères ACR), l'examen échographique confirme la rémission dans 66,7 % des cas de PR récente et 21,7 % des PR anciennes. Le suivi des patients montre que 20 % de ceux sans image de synovite échographique ont une poussée dans les 12 mois suivants par opposition à 47,1 % de ceux qui conservent des images de synovite.

En conclusion, une PR récente arrive plus facilement en rémission qu'une PR ancienne et cela se vérifie échographiquement. L'absence de synovite échographique permet de prédire raisonnablement l'absence de récurrence de la maladie dans les 12 mois suivants.

G. Peluso et coll. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:172-175.

LE HANDICAP FONCTIONNEL DES PR EST PLUS LIÉ AU PINCEMENT ARTICULAIRE QU'AUX ÉROSIONS OSSEUSES

La maladie rhumatoïde dégrade et détruit peu à peu les articulations, entraînant un handicap fonctionnel qui fait toute sa gravité. Ces lésions - à la fois osseuses et cartilagineuses - peuvent être évaluées par des radiographies en analysant deux caractéristiques radiographiques : le score d'érosion (atteinte osseuse) et le pincement articulaire (atteinte cartilagineuse). On ne sait cependant pas clairement lequel de ces deux éléments joue le rôle le plus important dans le handicap fonctionnel. C'est l'objet de cette analyse.

Les données provenant de plusieurs essais prospectifs de l'industrie ont été transmises aux auteurs, ces études évaluaient



les bénéfiques cliniques et radiologiques de molécules telles l'adalimumab, l'étaanercept, l'infliximab et le Léflunomide. De ces données furent conservés les patients qui arrivaient au stade de rémission selon la définition du *Simplified Disease Activity Index* ($SDAI \leq 3.3$) afin d'éliminer un fond persistant de maladie inflammatoire pouvant gêner l'analyse.

Chez ces patients, le score *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) au moment de la rémission était calculé et corrélé aux valeurs du score d'érosion et de pincement obtenues à l'entrée dans l'étude (analyse univariée par stratification avec des modèles de régression ajustés).

Un total de 748 patients qui atteignent ce stade de rémission est analysé (soit 16,3 % du total des 4602 patients inclus dans ces études). En analyse multivariée, la valeur résiduelle moyenne du HAQDI est significativement plus forte dans les tertiles les plus élevés des scores de pincement et d'érosion (érosion : 0,21 ; 0,25 ; 0,35; pincement: 0,19 ; 0,24 ; 0,39; $p < 0,001$ pour tous).

En analyse stratifiée, la valeur résiduelle moyenne du HAQDI est significativement plus forte dans les tertiles les plus élevés des scores de pincement ($p < 0,001$) mais pas avec les scores d'érosion ($p = ns$) supportant par là l'hypothèse que c'est le pincement articulaire et pas les érosions qui conditionnent l'importance du handicap fonctionnel dans la PR.

La conséquence importante de ce travail est qu'il faut probablement plus s'intéresser au pincement articulaire qu'aux érosions en clinique et donner la préférence aux interventions thérapeutiques qui sont les plus actives sur le pincement cartilagineux, alors qu'à ce jour, au mieux, on ne nous parle que de corrections des érosions et pas encore de réparation du pincement...

D. Aletaha et coll. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. Ann Rheum Dis 2011;70:733-739.

L'IRM : QUELLE PLACE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE PRONOSTIC DES PR DÉBUTANTES ?

L'imagerie IRM semble capable, dans les phases précoces de la PR, de confirmer le diagnostic et de préciser le pronostic en déterminant les formes potentiellement graves (érosives) ; donc d'adapter le traitement... Pourquoi n'adaptions-nous pas cette technique en pratique quotidienne ? Une méta analyse de la littérature nous donne la réponse. Toutes les bases de données médicales ont été mises à contribution avec une recherche systématique sur les articles appréciant, dans un travail prospectif, la valeur diagnostique et pronostique de l'IRM dans la PR débutante. Le site ClinicalTrials.gov web a aussi été consulté. Pour l'analyse pronostique n'ont été retenus que les travaux dont la durée est d'au moins 12 mois et comportant une analyse IRM (ou radiographique) à l'inclusion et à un an.

Pour l'étude diagnostique, 11 études ont été retenues. La valeur de la sensibilité et de la spécificité de la méthode variait

dans ces travaux respectivement entre 20 à 100 % d'une part et 0 à 100 % d'autre part, en fonction des critères utilisés. Les performances diagnostiques de l'IRM s'amélioraient si on excluait les études de moindre qualité et celles dont les patients avaient une maladie ancienne.

Pour l'étude de la valeur pronostique, les images IRM ne prédisent pas la rémission clinique et leur capacité à prédire une évolution radiologique varie entre fortement (écarts de 18 à 100 % pour la sensibilité et de 6 à 97 % pour la spécificité). Si on restreint l'analyse à l'intérêt des aspects spécifiques de l'IRM ou à des maladies très récentes, on améliore la valeur pronostique de la méthode. La présence d'œdème intra-osseux est l'anomalie IRM qui est associée avec la plus forte prédiction de progression radiologique, dans une seule étude méthodologiquement bien faite.

En conclusion les données actuellement appréciant l'intérêt IRM pour le diagnostic et le pronostic des PR ne montrent pas que cette méthode doive être généralisée à ces fins, même si clairement la présence d'œdème intra-osseux est un signe dont la valeur doit être précisée plus avant.

L. Suter et coll. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research, 2011;63:675-688.

LE PEPTIDE NATRIURÉTIQUE B (BNP) : UN OUTIL DE DÉPISTAGE DES CARDIOPATHIES ASYMPTOMATIQUES DE LA PR ?

Le risque cardiovasculaire de la PR est largement reconnu dans les publications, mais en pratique quel outil utiliser pour le dépister ? Ces patients étant à fort risque d'insuffisance cardiaque et de dysfonction ventriculaire gauche, on pouvait imaginer que le dosage de la BNP (B-type natriuretic peptide) soit une façon rapide et élégante de les dépister.

Les auteurs ont donc comparé l'intérêt du dosage de la BNP chez des PR et des sujets non-PR. Tous les sujets inclus dans ce travail étaient *a priori* indemnes de complications cardiaques. Une défaillance cardiaque fut recherchée chez tous par écho-doppler bi-dimensionnel et les atteintes classées en : absente, discrète, modérée, sévère ou indéterminée. Une analyse en régression linéaire appréciait le lien entre la dysfonction cardiaque, la valeur de la BNP, ajusté en fonction du sexe, de l'âge et du BMI.

Parmi 231 PR et 1730 contrôles, la valeur moyenne de la BNP est significativement plus élevée chez les sujets avec une atteinte cardiaque classée modérée et sévère, par comparaison avec ceux dont l'atteinte est absente ou discrète ($P = 0,02$ pour les PR et $P < 0,001$ pour les contrôles). Plus de sujets PR ont une valeur élevée de la BNP que les sujets contrôles (16 % vs 9 % ; $P < 0,001$). La valeur prédictive positive (25 % chez les PR et 18 % chez les non PR) et la sensibilité (40 % chez les PR contre 26 % chez les non PR) sont identiques dans les deux groupes, par contre la spécificité est significativement moins bonne chez les PR que les non PR (89 % vs 94 % ; $P = 0,02$).



Ce travail démontre donc que le dosage de la BNP ne peut pas être utilisé en pratique quotidienne pour dépister les atteintes cardiaques des patients souffrant de PR.

C.S. Crowson et coll. *Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. Arthritis Care & Research, 2011;63:729-734.*

L'ARRÊT DES STATINES AU COURS DE LA PR EXPOSE À UN SUR RISQUE D'INFARCTUS

Les recommandations de prise en charge du risque cardiovasculaire des PR sont légion, mais malheureusement la mauvaise compliance des patients en limite les effets bénéfiques. Quel risque y a-t-il pour une PR sous statine d'interrompre son traitement ?

Une étude de cohorte a donc été conduite chez des PR entre mars 1996 et mars 2006. L'objectif primaire était de détecter un arrêt de traitement par les statines de plus de 3 mois et d'en apprécier les conséquences cardiovasculaires. Après ajustement pour l'âge, le sexe, les comorbidités, la durée de traitement et la durée de la maladie, les indices de sévérité de la PR et les autres traitements cardiovasculaires, les modèles de Cox permettent de modéliser le risque de l'arrêt des statines.

Un total de 15 669 personnes-années de suivi est disponible pour analyse, chez 4102 patients souffrant de PR et utilisant des statines. Dans cette cohorte, 264 accidents myocardiques sont survenus. Le fait d'interrompre le traitement par les statines s'associe à une augmentation du risque d'infarctus de 67 % (risque ajusté 1,67; IC 95 %, 1,24-2,25). Il existe une augmentation de 2 % du risque d'infarctus pour chaque mois d'arrêt des statines (risque ajusté 1,02; IC 95 % 1,01-1,03). Le risque ne dépend pas de la date de la première prescription de statines, des antécédents cardiovasculaires et myocardiques, de l'âge ou du sexe.

Chaque fois que nous oublions de renouveler la prescription de statines de nos patients souffrant de PR, nous exposons nos patients à un risque accru d'infarctus du myocarde...

M.A. de Vera. *Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2011;70:1020-1024.*

LES ANTICORPS ANTI-APO-A1 : UN NOUVEAU MARQUEUR PRÉDICTIF DES ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DE LA PR

Les facteurs de risque cardiovasculaires de la PR sont divers, à la fois des facteurs "classiques" mais aussi des facteurs spécifiques tels le syndrome inflammatoire et l'homocystéine. Il a été proposé que les IgG anti-apolipoprotéine A-1 (anti-Apo A-1) représentent aussi un sur risque cardio vasculaire chez ces patients.

Une équipe suisse a donc déterminé les taux d'IgG anti-Apo A-1, de cytokines pro-inflammatoires, le LDL oxydés et de MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-3 et MMP-9) dans le sérum de 133 patients avec une PR sans antécédent cardiovasculaire. Ces patients sont ensuite suivis longitudinalement pendant une durée médiane de 9 ans. La survenue d'un accident vasculaire majeur (AVC non fatal ou un infarctus myocardique) est ensuite appréciée et reliée avec les taux initiaux d'auto anticorps. Les capacités pro-inflammatoires des IgG anti-Apo A-1 ont été appréciées in vitro sur des macrophages humains.

Durant le suivi, l'incidence globale des accidents vasculaires majeurs est de 15 % (20/133 patients). A l'inclusion, des anticorps IgG anti-Apo A-1 étaient détectés chez 17 % des patients et leur présence est associée à un risque significatif de ces accidents (adjusted hazard ratio 4,2, IC 95 % 1,5-12,1). Les patients avec un accident vasculaire majeur ont des taux plus fort d'auto anticorps à la baseline que les patients qui ne font pas d'accident. Les courbes ROC montrent que la présence de ces auto-anticorps est associée au plus fort risque clinique parmi tous les marqueurs biologiques étudiés (aire sous la courbe 0,73 ; P = 0,0008). Les auto anticorps anti-Apo A-1 IgG ont une sensibilité et une spécificité pour prédire la survenue des accidents vasculaires respectivement de 50 % et 90 %. Leur présence est associée à des taux circulants plus élevés d'interleukine-8 (IL-8), de LDL oxydés, de proMMP9 et de MMP9 dans le sérum. In vitro sur les macrophages humains, ces auto anticorps induisent spécifiquement une production d'IL8, de proMMP9 et de MMP9.

Ce travail permet donc d'identifier un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire spécifique de la PR : la présence d'auto-anticorps anti-Apo A-1 IgG. Leur mode d'action supposé serait une augmentation de la fragilisation de la plaque athéromateuse.

N. Vuilleumier et coll. *Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 62: 2640-2650.*

UN MODÈLE SIMPLE PRÉDICTIF DES LÉSIONS OSTÉO ARTICULAIRES DANS LES PR DÉBUTANTES

La cohorte VERA analyse des PR très précoces de l'Ouest de la France et présente ses résultats depuis plusieurs années. Le travail publié propose un modèle de prédiction des lésions radiographiques à 2 ans chez ces patients.

La cohorte comporte 310 patients, avec un gonflement d'au moins deux articulations depuis au moins 4 semaines mais moins de 6 mois. Aucun n'a reçu de traitement de fond ni de corticoïdes. Les lésions radiologiques sont recherchées à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. Le bilan systématique comporte DAS et HAQ, CRP et VS, auto-anticorps, marqueurs biologiques de dégradation osseuse et cartilagineuse, densitométrie osseuse, HLA de classe I et II et auto anticorps.



Les diagnostics des patients sont ensuite affinés, soit en PR s'ils remplissent les critères 1987 de l'ACR, soit en arthrites indifférenciées (AI) dans le cas contraire. Environ un tiers des PR et deux tiers des patients avec une arthrite indifférenciée ne reçoivent pas de traitement de fond les deux premières années de suivi. Ce sont ces patients qui font l'objet de la publication. Le critère de l'étude est l'apparition d'au moins une érosion après 2 ans.

A 2 ans, 219 patients sont analysés : 31,3 % de ceux avec une PR et 10,6 % de ceux avec une AI sont décrits. L'analyse en régression logistique à ce moment montre que l'apparition d'au moins une érosion est fortement corrélée avec les taux d'IgA FR et avec ceux de la pyridinoline, chez les 190 patients sans érosion à l'entrée. Les courbes ROC correspondantes montrent une aire sous la courbe de 0,77 (IC 95 % 0,64-0,86). Un modèle prédictif est établi avec ces résultats en tenant compte d'un taux d'IgA FR < ou > 5 et d'un taux de pyridinoline < ou > 10 nM/l. Avec ces limites, l'analyse montre un OR de 1 si IgA-RF < 5 IU/ml et pyridinoline < 10 nM/l et un OR de 50,75 pour l'association of IgA-RF ≥ 5 IU/ml et pyridinoline ≥ 10 nM/l.

En conclusion, ce modèle utilisant deux données biologiques simples permet de prédire l'apparition d'au moins une érosion à deux ans chez des patients avec une arthrite très précoce.

X. Le Loët et coll. Serum IgA rheumatoid factor and pyridinoline in very early arthritis as predictors of erosion(s) at two years: A simple model of prediction from a conservatively treated community-based inception cohort. *Arthritis Care & Research* 2010;62:1739-1747.

LA GROSSESSE IMMUNISE-T-ELLE CONTRE LA PR ?

Non, ce n'est pas une affirmation machiste mais il semble bien que faire des enfants protège les femmes de la survenue ultérieure d'une PR... Cela a été suggéré de longue date mais les résultats tendant à le démontrer restaient contradictoires. L'hypothèse que les cellules foetales d'origine embryonnaire (microchimérisme) « colonisent la mère pendant la grossesse » est validée et pourrait représenter une forme particulière de « vaccination » des mères, les prévenant de la survenue ultérieure de la PR. Le présent travail s'attache à valider cette hypothèse. Pour ce faire, une étude de surveillance d'une population à Seattle (Etat de Washington) apprécie le risque de survenue d'une PR en fonction de la parité et compare le nombre de grossesses chez des femmes avec un diagnostic récent de PR (n=310) par comparaison avec des contrôles (n=1418). Les femmes ont été ensuite génotypées pour HLA.

On note une réduction significative du risque de PR en fonction de la parité (RR 0,61 ; IC95 % 0,43-0,86 ; p= 0,005). La réduction du risque de la PR est d'autant plus forte que la femme est plus jeune. Autrement dit, et le travail le démontre, plus les femmes sont « proches » de leur dernières grossesses

plus le risque de PR est faible. Le risque de PR diminue progressivement en fonction du temps écoulé depuis la dernière grossesse. Il est le plus faible chez les femmes ayant accouché il y a moins de 5 ans (RR 0,29) et l'effet de protection diminue progressivement avec le temps (RR 0,51 entre 5 et 15 ans ; RR 0,76 si plus de 15 ans), par comparaison avec les femmes nullipares (p 0,007). Aucune corrélation n'est notée entre la survenue d'une PR et l'âge de survenue de la première naissance ou le nombre total de grossesses. Parmi les femmes avec le plus fort risque génétique (possédant deux copies HLA à risque), on note une sous représentation caricaturale des femmes ayant mené à bien une grossesse versus les nullipares (p=0,02).

Cette étude permet donc de revisiter le rôle préventif de la parité sur la survenue d'une PR en démontrant une réduction significative du risque chez les femmes ayant mené à bien une grossesse mais en insistant sur le fait que l'effet de protection diminue avec le temps. L'explication de ce phénomène reste inconnue mais l'hypothèse de la « disparité microchimérique » entre la mère et l'enfant peut expliquer raisonnablement ce qui est observé tout en expliquant aussi l'épuisement de la protection avec le temps.

KA. Guthrie et coll. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis?

Arthritis & Rheumatism 2010 ;62 :1842-1848.

LES CORTICOÏDES EN CHRONOTHÉRAPIE DANS LA PR : UNE AVANCÉE RÉELLE

Il existe un cycle nyctéméral des stéroïdes, raison pour laquelle les patients prennent leurs corticoïdes le matin au lever. Cependant il est possible de mimer plus étroitement ce cycle en utilisant de nouveaux corticoïdes à libération prolongée, administrés le soir et mimant au mieux la chronobiologie de l'hormone. L'étude CAPRA-1, qui a déjà été publiée, a montré la faisabilité de cette approche et surtout le bénéfice pour les patients qui, avec une dose identique de corticoïdes mais sous une forme LP prise au coucher, réduisent la durée de leur dérouillage matinal et abaissent leur niveau de douleur. Cette étude est prolongée et c'est son extension à 12 mois qui est publiée.

Des 288 patients souffrant de PR, et randomisés dans l'étude initiale, 249 continuent en ouvert le traitement par le corticoïde retard (doses de 2 à 10 mg/j). La durée du dérouillage matinal, la valeur du DAS, les réponses ACR 20 et les taux plasmatiques d'IL-6 sont analysés. Durant l'étude randomisée initiale de 3 mois, les patients recevant le corticoïde retard ont une amélioration de 33,1 % de leur durée de dérouillage matinal, alors qu'aucune modification n'est observée dans le groupe contrôle. Dans l'étude d'extension, à 6 mois, la durée moyenne de la période de dérouillage matinal est réduite de 54 % dans le groupe qui avait reçu initialement le placebo et ensuite le produit actif et de 56 % dans le groupe qui a reçu le produit actif dès le début. A 12 mois, la baisse de la durée

du dérouillage matinal dans ces deux groupes et respectivement de 45 % et 55 %. Dans les deux groupes on observe une baisse similaire des taux d'IL6 sous corticoïde retard. Les valeurs du DAS28 baissent de façon identique dans les deux groupes une fois introduit le corticoïde retard (moyenne à l'entrée 5,8 et à 6 mois respectivement 4,8 et 4,9). Enfin, 37 % des 219 patients qui terminent l'étude d'extension ont une réponse de niveau ACR20. Les effets secondaires sont ceux de la corticothérapie faible dose et sont identiques dans les deux groupes.

En conclusion, la chronothérapie corticoïde que permet ce produit à libération prolongée est parfaitement bien tolérée et apporte une amélioration objective des patients qui en bénéficient, majorant ainsi le rapport bénéfice risque de ce type de traitement.

F. Buttgerit et coll. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1275-1280.

● ● ● BIOTHÉRAPIES



LES ANTI-TNF ONT UN PUISSANT EFFET ANTALGIQUE CENTRAL

L'amélioration des patients recevant un anti-TNF est rapide et intense, en particulier sur les douleurs ! Comment expliquer ce phénomène, surtout si l'on tient compte du fait que la PR est une maladie chronique et entraînant de profondes modifications structurales articulaires ? Une équipe américaine a donc postulé que les anti-TNF auraient une action initiale sur le cerveau (neutralisant la douleur) avant d'avoir un effet articulaire proprement dit...

Pour valider cette hypothèse, les auteurs ont utilisé une IRM fonctionnelle et apprécié les variations d'activité avant et après perfusion d'anti-TNF. Ils montrent ainsi une réduction intense d'activité dans les régions thalamiques et du cortex neuro sensoriel 24 heures après l'administration de l'anti-TNF. Ils démontrent aussi une réduction de la consommation d'oxygène dans ces régions, témoignant de la baisse de l'activité fonctionnelle. Par opposition, chez ces patients les paramètres biologiques de l'inflammation (CRP...), les paramètres cliniques (DAS...) et biochimiques (catabolisme osseux...) demeurent strictement inchangés après 24 heures. Chez l'animal surexprimant le TNF alpha, on note un trouble du comportement lié à l'augmentation des phénomènes nociceptifs et qui sont détectés par l'imagerie fonctionnelle cérébrale. Ces phénomènes d'hyperactivité cérébrale et les troubles comportementaux qui en découlent sont abolis dans les 24 heures suivant l'administration d'anti-TNF, en lien avec une réduction franche de l'activité thalamique.

Ces travaux suggèrent donc que les anti-TNF améliorent rapidement les fonctions nociceptives cérébrales, bien avant qu'ils ne provoquent des modifications anti-inflammatoires articulaires.

A. Hess et coll. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. J Exp. Med. 2011;161:72.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE STILL PAR LE TOCILIZUMAB

La maladie de Still de l'adulte (MSA) reste encore bien mystérieuse dans sa pathogénie qui pourrait faire intervenir l'IL-6 et, à ce jour, peu de médicaments ont fait la preuve de leur intérêt (en dehors des corticoïdes) dans cette redoutable affection. Le groupe du CRI rapporte la première série de patients traités par le Tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6.

Tous les patients avec une MSA et traités en France entre juillet 2006 et juillet 2009 par le TCZ en raison d'un échec des autres traitements ont été inclus dans cette cohorte. L'objectif principal est une amélioration selon le critère EULAR et la disparition des signes systémiques après 3 et 6 mois de traitement. Une cohorte de 14 patients avec une maladie de Still réfractaire est formée. Tous ont échappé à au moins un anti-TNF et à l'Anakinra. Tous sont traités par le TCZ administré toutes les 2 à 4 semaines à des doses variant entre 5 et 8 mg/kg (ces variations tiennent au fait que dans la forme pédiatrique, les perfusions sont faites toutes les 2 semaines et un schéma similaire a été adopté par certains), 9/14 ont reçu une dose de 8mg/kg/mois.

Au début du traitement et malgré une corticothérapie moyenne de 23,3 mg/j, les patients ont (DAS28) en moyenne 10,5 articulations gonflées et 7,9 articulations douloureuses. Le score DAS28 moyen à l'entrée est de 5,61. Une atteinte systémique chronique (avec fièvre et éruption) est présente chez 7/14 patients. Le traitement est interrompu chez 3 patients : un pour angiodermite nécrosante, un autre pour des douleurs thoraciques lors des perfusions et le dernier pour une poussée systémique. En ITT, une bonne réponse EULAR est notée chez 64 % des patients (9/14) à 3 mois et une rémission (EULAR) est notée chez 58 % des patients (8/14) à 6 mois. Les manifestations systémiques disparaissent chez 86 % des patients (6/7), enfin la dose moyenne de corticoïdes est réduite de 56 % après 6 mois de traitement.



Le TCZ semble donc une alternative prometteuse dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte.

X. Puéchal et coll. *Tocilizumab in refractory adult Still's disease. Arthritis Care & Research* 2011;63:155-159.

FUMER RÉDUIT LES EFFETS BÉNÉFIQUES DES TRAITEMENTS DE LA PR

Le tabac a été incriminé dans la genèse de certaines PR et serait associé aux formes graves de la maladie. Mais quel est l'effet - s'il existe - du tabac sur le traitement ?

Les patients qui étaient entrés dans deux cohortes suédoise (cohorte EIRA *Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis*) et la cohorte *Swedish Rheumatology Register*, jusqu'en 2007 ont été analysés.

Un total de 1 430 patients avec une PR est donc étudié, parmi eux 873 reçoivent du MTX à l'inclusion et 535 reçoivent ultérieurement un anti-TNF. L'objectif primaire du travail est le niveau de réponse EULAR à 3 mois. Par analyse en régression, l'influence du tabac selon que le patient fume (présent ou passé) ou non est appréciée. Les patients qui n'ont jamais fumé servent de témoins.

Par comparaison avec ceux qui n'ont jamais fumé, les fumeurs actifs ont moins de chance d'avoir une bonne réponse EULAR après 3 mois de traitement par le MTX (27 % vs 36 % ; $P = 0,05$) et après 3 mois de traitement par un anti-TNF (29 % vs 43 % ; $P = 0,03$). Dans l'analyse multivariée, qui tient compte des aspects cliniques, sérologiques et génétiques des patients, une relation identique est notée entre tabagisme et réponse thérapeutique au MTX (OR ajusté pour le MTX 0,60 IC95 %, 0,39-0,94) et aux anti-TNF (OR ajusté 0,52 IC95 % CI 0,29-0,96). Enfin, la probabilité d'une mauvaise réponse persiste lors des visites ultérieures chez les fumeurs. Les évaluations faites en termes de compte d'articulations gonflées et de rémission montrent une relation identique. Par contre, avoir cessé de fumer n'altère pas le niveau de réponse aux traitements MTX et anti-TNF. L'évaluation sur la cohorte dans son ensemble - tous traitements confondus - montre que continuer à fumer au moment de l'initiation d'un traitement de fond de la PR est associé avec une réduction des chances de bonne réponse à 3 et 6 mois ainsi qu'à 1 et 5 ans (OR ajustés respectivement de 0,61 ; 0,65 ; 0,66 ; et 0,61).

En conclusion, fumer réduit considérablement les chances de réponse thérapeutique au MTX et aux anti-TNF dans la PR débutante.

S. Saevarsdottir et coll. *Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. Arthritis & Rheumatism*, 2011 ;63:26-36.

PEUT-ON PRÉDIRE LA RECHUTE APRÈS L'ARRÊT DE L'INFLIXIMAB ?

Les anti-TNF permettent d'atteindre une rémission chez de nombreux patients, mais ensuite pour des raisons de coût économique et probablement pour des raisons de sécurité, il faut envisager de baisser les doses et de stopper le traitement. La présente étude tente de savoir s'il est possible d'arrêter l'Infliximab chez des PR amenées en rémission et apprécie le devenir radiologique de ces patients après l'arrêt du traitement.

Une cohorte de 114 patients est traitée par Infliximab, ceux qui obtiennent un score DAS28 < 3,2 (définition du *Low Disease Activity score*) pendant une durée de temps au moins égale à 24 semaines sont analysés spécialement. La durée moyenne de la maladie de ces patients est de 5,9 ans, leur DAS moyen en début de traitement est de 5,5 et leur score de Sharp modifié moyen est de 63,3.

Après une période de LDA d'au moins 24 semaines, le traitement est arrêté chez 102 patients et ces patients sont revus un an plus tard. A cette date, 56 patients (55 %) continuent à avoir un DAS 3,2 et parmi eux 43 % sont en rémission persistante un an après l'arrêt du traitement. Les 46 autres patients ont une reprise évolutive à plus ou moins long terme après l'arrêt de l'Infliximab : 29 patients rechutent (DAS28 > 3,2) durant la première année et 17 la seconde année.

La progression annuelle moyenne du score de Sharp reste inférieure à 0,5 point par an chez 67 % de ceux qui ne rechutent pas et 44 % de ceux qui rechutent et la variation annuelle moyenne du HAQ-DI est respectivement de 0,174 et 0,614.

En conclusion de ce travail, il apparaît qu'après une période de LDA d'au moins 6 mois, l'arrêt de l'infliximab ne provoque une rechute dans l'année qui suit que chez un patient sur deux (45 %) et que les autres ne voient pas leur score radiologique et fonctionnel se dégrader.

Cette étude est encourageante et demande à être reproduite dans d'autres populations. Il faudra cependant pour nous convaincre réellement comparer la vitesse de destruction des patients, avant, pendant et après le Remicade... afin d'être certains que ce ne soit pas uniquement les patients qui détruisent le moins avant Remicade qui se retrouvent ensuite dans le groupe favorable...

Y. Tanaka et coll. *Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (Remission induction by Remicade in RA) study. Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-1291.

TOLÉRANCE DES ANTI-TNF CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE HÉPATITE B GUÉRIE OU PERSISTANTE

L'usage des anti-TNF expose à un risque infectieux pour lequel de nombreuses recommandations ont été publiées. Les choses sont plus floues en ce qui concerne une infection passée par le virus de l'hépatite B.

Dans ce travail, 32 patients ont été inclus : 14 porteurs d'une infection chronique par le VHB, 19 ayant été vaccinés contre VHB et 19 ayant une infection VHB ancienne et guérie. Les patients avec une infection persistante reçoivent en plus des anti-TNF un traitement anti viral per os. Pendant le traitement anti-TNF, les taux sériques des anticorps anti-HBs chez les sujets vaccinés et les taux d'HBV-DNA chez les porteurs chroniques sont appréciés.

Aucune réactivation virale n'est observée chez les patients avec une infection ancienne et guérie. Dans le même temps les taux d'anti-HBs diminuent durant le traitement anti-TNF chez les sujets vaccinés, mais de façon similaire à ce qui est observé chez les patients recevant du MTX seul. Aucun des patients porteurs chroniques ne déclenche de décompensation hépatique ou une variation significative des transaminases. Un seul patient (7 %), porteur chronique et traité par étanercept et lamivudine présente une réactivation due à l'émergence d'une résistance de la souche à la lamivudine.

En conclusion, les anti-TNF sont une option efficace et sûre pour les patients porteurs chroniques du virus B devant bénéficier d'une biothérapie (à condition d'y associer un antiviral), mais aussi chez les patients ayant été exposés à une infection B guérie (et qui ne doivent pas recevoir de chimioprophylaxie).

D. Vassilopoulos et coll. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. Ann Rheum Dis 2010;69:1352-1355.

UNE MÉTA ANALYSE DES RISQUES NÉOPLASMIQUES ET INFECTIEUX SOUS ANTI-TNF

Quel est actuellement le risque infectieux et néoplasique des anti-TNF au cours de la PR ? Cette question n'est pas anodine car les patients qui sont traités maintenant ne sont plus les mêmes qu'il y a 7 ou 8 ans, autrement dit, ils sont traités plus tôt, à un stade où les séquelles sont réduites et souvent après des doses de corticoïdes plus faibles et sur des périodes plus courtes...

Une méta analyse de toutes les études prospectives concernant des PR traités par anti-TNF mais - et c'est important - naïfs de DMARD et de MTX a été réalisée. Six études en double aveugle, randomisées contre placebo ont été conservées, regroupant 2183 patients recevant une anti-TNF et 1236 patients recevant du MTX. La méthode de Mantel-Haenszel a permis de calculer les odds ratio pour les accidents infectieux graves (nécessitant une hospitalisation) et les cancers dans les deux populations. Les OR sont de 1,28 (IC95 % 0,82-2,00) pour les accidents infectieux et de 1,08 (IC 95 % 0,50-2,32), ce qui démontre l'absence d'augmentation du risque.

Ces résultats très rassurants peuvent s'expliquer de plusieurs manières : la pratique systématique des bilans infectieux avant biothérapie, un usage plus large des formes auto injectables à moindre risque, une meilleure éducation des patients, mais c'est probablement et surtout le fait de traiter des PR plus précocement qui explique la réduction du risque.

A. Thompson et coll. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis & Rheumatism, 2011, 63:1479-1485.



L'APPROCHE PSYCHOLOGIQUE, UNE CLÉ POUR LA COMPRÉHENSION DE LA SOUFFRANCE SOMATIQUE

● ● ● Docteur Fabien Bareth - Royan

Dans nos cursus universitaires, l'enseignement de la psychologie et de la psychiatrie reste trop isolé des autres spécialités. Il n'y a guère que les psychiatres et les neurologues pour l'intégrer à leur pratique. Cela est regrettable car l'approche psychologique permet de mieux comprendre la souffrance, mais encore faut-il être à l'aise dans cette démarche. Voici quelques propositions de réflexions et de pratique clinique simples à utiliser.

L'idée essentielle est qu'il ne faut pas séparer le corps du mental mais considérer l'un et l'autre comme indissociables.
Ne vouloir considérer que le corps revient :
- Pour le médecin : à risquer de ne pas comprendre l'origine des problèmes du patient et donc à limiter les possibilités thérapeutiques.
- Pour le patient : à le maintenir dans une vision purement somatique de sa demande, il va donc chercher l'examen qui va enfin faire le diagnostic ... et cela coûte cher...

Nous savons appréhender la souffrance du corps par la sémiologie ; le praticien – et le patient – sont d'autant plus à l'aise s'il y a un lien concret entre la doléance et le diagnostic (par exemple un angor confirmé par l'ECG) .

Le problème apparaît lorsqu'il n'y a pas de faisceau d'arguments cohérents.
Or le patient n'a pas mal par hasard, ses souffrances ont leurs raisons d'être, mais qui semblent échapper à la logique habituelle... peut-être faut-il laisser place à un raisonnement plus intuitif ?

« LE CORPS DIT, COMME IL PEUT, CE QUE LE PATIENT NE DIT PAS ».

POURQUOI LE CORPS SOUFFRE ?

Nous abordons le versant psychologique avec les écrits d'Anne Ancelin Schutzenberger ^(1, 2), psychothérapeute de renommée internationale, professeur à l'université de Nice, qui a beaucoup travaillé en pédopsychiatrie.

On peut schématiquement faire apparaître 3 étapes dans l'élaboration de la douleur chronique.

1/ Notion de traumatisme dont le deuil n'a pas été fait

« Les traumatismes ont la vie longue. Et d'autant plus longue que le deuil n'en a pas été fait. S'ils n'ont pu être parlés, digérés, métabolisés en leur temps, ils en demeurent, comme des taches inachevées, interrompues ».

Cela soulève une première erreur faite par le patient, qui est de croire qu'un traumatisme est éteint parce qu'il est ancien.

2/ Notion de transmission

« (Ce) sont autant de plaies restées béantes et infectées, incapables de cicatrisation et donc transmises dans l'héritage remis à la descendance ».

Cette notion de transmission de la souffrance morale - souvent sans l'utilisation la parole – et d'une génération à l'autre peut surprendre certains d'entre nous.

3 /l'Expression de la douleur

« Comme ces choses ne sont pas nommées, l'enfant ne peut pas les dire puisque consciemment il n'est pas au courant des drames survenus /.../. La seule solution qui (lui) reste alors pour exprimer ce qu'il ou elle ressent, c'est d'utiliser son corps. C'est tout le sens de la somatisation »

Francoise Dolto l'exprime aussi par cette phrase : « ce qui est tu à la première génération, la deuxième l'exprimera dans son corps ».

Le parent, qui va éventuellement transmettre sa souffrance, est la première victime de ce traumatisme non digéré et peut aussi l'exprimer dans son corps si celui-ci est enfoui dans les profondeurs de son psychisme (refoulé car souvent trop douloureux).

COMMENT LE CORPS SOUFFRE ?

Essentiellement par ses muscles, qui sont des structures réactives, sentinelles et qui permettent l'expression des émotions.

Muscles rouges :

- Trapèzes et para-vertébraux « *j'en ai plein le dos !* »
- Fessiers « *j'ai eu très peur, j'ai serré les fesses !* »
- La chronicité permet l'apparition des douleurs de chaînes musculaires avec des tableaux plus complexes et d'autant plus déroutants.

Muscles blancs :

- Abdomen surtout : douleurs aiguës, diarrhées, constipation ...

Cette liste n'est pas exhaustive, bien sûr ...

Voici l'exemple d'une femme de 48 ans qui, suite à une chute, a déclenché des cervicalgies rebelles. Elle a erré pendant 7 ans, de CHU en centres anti douleur, de kinésithérapeute en ostéopathe, tous les traitements ont été essayés.

En discutant, on réalise que ses douleurs existaient avant la chute mais dans une moindre mesure. C'est une personne ouverte, intelligente mais assez effacée. Au fil des entretiens, on comprend qu'il y a un rejet du modèle parental (très autoritaire) dès la fin de l'adolescence et un conflit larvé avec un mari, certes aimant, mais hyperactif et qui « l'étouffe ».

Le travail a été d'abord de montrer que des tensions existaient dès l'adolescence et entretenues par sa vie actuelle (qui ne l'épanouissait pas) et que sa chute avait permis l'expression de ses tensions. Un travail de psychothérapie a été débuté par la suite, revue en 2011 elle a 60 % d'amélioration.

EN PRATIQUE, COMMENT DÉTECTER UNE SOUFFRANCE PSYCHOLOGIQUE ?

En écartant d'abord une origine somatique avec un minimum d'exams, puis :

Par l'abord somatique :

- apprendre à palper les muscles « émotionnels » (trapèzes, para-vertébraux, fessiers), y rechercher les contractures qui créent le terrain douloureux chronique et qui permettent aussi l'expression de tableaux aigus pour des traumatismes minimes.

Par des questions simples :

- « *Dormez-vous bien ?* » ; souvent les rêves permettent à l'inconscient d'exprimer les conflits enfouis, les patients dorment crispés et se réveillent douloureux « *le matin, je suis comme un petit vieux ...* », les crispations peuvent se traduire aussi par un bruxisme.

- « *Bougez-vous beaucoup la nuit ?* » (à demander aussi au conjoint)
- Nécessité d'anxiolytique ?
- « *Depuis quand souffrez-vous comme cela ?* »

Autrement dit recherchez un facteur déclenchant ; mais il est rare que le patient parle d'emblée de l'origine de sa souffrance (qui peut remonter à l'enfance) ; pour avancer, le médecin doit doser entre sa volonté de comprendre et le respect de la sensibilité du patient.



Amener le patient à prendre du recul vis-à-vis de sa douleur

Et lui expliquer, si possible, que son corps exprime « *autre chose* », c'est un moment clé de la consultation car il ne faut pas oublier qu'il est venu pour chercher une solution à un problème somatique « *si j'ai mal, c'est que j'ai bien quelque chose...* ».

Il s'agit d'une transition progressive, délicate, ou le praticien peut faire, avec le patient, quelques pas de psychothérapie pour la démystifier et en montrer l'intérêt.

Je cite à nouveau Françoise Dolto ⁽³⁾ : « *Il ne s'agit pas de dire toute la vérité quand la vérité est douloureuse, mais il faut dire quelque chose qui est sur le chemin de la vérité* ».

Peut-être une prise en charge psychothérapique (hypnose par exemple) ⁽⁴⁾ sera souhaitable par la suite ?

Il est bien des situations de souffrances somatiques chroniques qui correspondent à ce schéma, encore faut-il s'aventurer sur le terrain de la psychologie mais si le soignant ne le fait pas, ce n'est pas le patient qui le proposera.

CONCLUSION

Un traumatisme physique modéré est généralement réversible ; si tel n'est pas le cas, il faut se demander si ce traumatisme n'est pas révélateur d'un état antérieur contracté, mais jusque là relativement bien supporté et à qui l'on permet soudainement de s'exprimer.

C'est à cette souffrance, beaucoup plus ancienne et inconsciemment entretenue par le patient qu'il faut s'attaquer. La thérapeutique est moins à rechercher dans la pharmacopée (bien qu'elle puisse aider) que dans la parole qui permet, pas à pas, de faire comprendre au patient l'origine de sa douleur et de la soigner.

RÉFÉRENCES

1. Ancelin Schutzenberger A., Devroede Ghislain : « *Ces enfants malades de leurs parents* », PAYOT.
2. Ancelin Schutzenberger A. : « *Aïe, mes aïeux* ».
3. Dolto F. : « *Parler juste aux enfants* », poche 2002.
4. Gibert Eric : « *Fibromyalgie, plasticité cérébrale et hypnose* », Le Rhumatologue - sept 2010.



LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (GRANULOMATOSE DE WEGENER)

● ● ● **Edouard Pertuiset - Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise**

D

ans un éditorial publié en avril 2011, les experts mondiaux des vascularites, au nom du Collège Américain de Rhumatologie (ACR), de la Société Américaine de Néphrologie et de l'EULAR, ont proposé un nom alternatif à la granulomatose de Wegener, celui de granulomatose avec polyangéite (GPA) [1]. Cette démarche consensuelle, appuyée par le souhait de donner aux différentes vascularites une dénomination basée sur la pathologie et non sur une référence historique, a été initiée par la mise en évidence du fait que le Dr Friedrich Wegener fut un membre du parti nazi, avant et pendant la seconde guerre mondiale. D'un point de vue historique, la GPA a été décrite en 1931 par Klinger, puis par Wegener en 1936 et 1939, le terme de granulomatose de Wegener ayant été proposé en 1954. Cette nouvelle terminologie (assorti du nom de Wegener pour encore quelques années pour éviter toute confusion) répond à des impératifs scientifiques, mettant en avant les deux aspects physiopathologiques de la maladie (le granulome et la vascularite), et moraux. Ceci constitue pour nous l'opportunité de revisiter cette maladie rare et à laquelle le rhumatologue peut être confronté de par la fréquence des manifestations articulaires qui peuvent être révélatrices.

FRÉQUENCE DE LA GPA

Les études épidémiologiques sur la GPA sont peu nombreuses [2]. Il n'existe pas de prédominance de sexe [3]. Dans les séries publiées, les patients de « race noire » ne représentent pas plus de 10 % des cas. La GPA peut survenir à tout âge mais il s'agit le plus souvent d'une maladie de l'adulte d'âge moyen, la médiane de l'âge de début se situant aux alentours de 50 ans. Son incidence a été estimée entre 2 et 12 cas par an et par million d'habitants. L'existence d'un gradient nord-sud en Europe, la GPA étant par exemple plus fréquente dans les pays nordiques qu'en France ou en Espagne, est d'intérêt car elle peut témoigner du rôle de facteurs environnementaux et/ou génétiques. Il pourrait exister des associations avec des facteurs environnementaux (silice, métaux lourds, poussières d'élevage) et génétiques (molécules du complexe majeur d'histocompatibilité DR, récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, PTPN22). Ceci nécessiterait des études à plus large échelle pour être affirmé, et une récente étude suédoise ne montre pas d'association significative entre la GPA et certains facteurs d'environnement [4].

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la GPA entre 1980 et 2000, sans que l'on

sache si ceci est la conséquence d'un diagnostic plus facilement porté ou d'une réelle augmentation de fréquence de cette vascularite.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE LA GPA

La GPA est une vascularite systémique nécrosante dont les lésions prédominent dans les voies aériennes supérieures, les poumons et les reins [5]. Classiquement, elle est caractérisée par une triade associant des granulomes extravasculaires (cellules épithélioïdes, macrophages, voire cellules géantes) des voies aériennes supérieures et/ou inférieures, une vascularite nécrosante et granulomateuse des vaisseaux de petit calibre (artère de petit calibre, capillaire, veinules) et une glomérulonéphrite nécrosante, qui est le plus souvent segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire avec croissants épithélioïdes. L'inflammation granulomateuse à la biopsie constitue un des 4 critères de l'ACR 1990 (tableau 1), critères non actualisés malgré le rôle diagnostique des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ce granulome peut être présent dans la paroi des artères et artérioles, ou autour de ces vaisseaux en situation extravasculaire. Actuellement, la preuve histolo-



gique n'est souvent pas nécessaire compte tenu de la valeur diagnostique des ANCA. L'aspect histologique des lésions de vascularite cutanée est le plus souvent non spécifique (vascularite leucocytoclasique). Quand la ponction-biopsie rénale (PBR) est indiquée, elle montre une association de lésions de glomérulonéphrite proliférative nécrosante, de lésions artérielles inflammatoires et parfois de granulomes extravasculaires [6]. Il s'agit d'une glomérulonéphrite pauci-immune car l'étude en immunofluorescence (IF) ne montre pas de dépôts, ni d'immunoglobulines, ni des fractions du complément (C3, C4, C1q).

Tableau 1. Critères de classification de la GPA (granulomatose de Wegener) de l'ACR (1990) [2].

1. Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
2. Anomalies à la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
3. Anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique ou cylindres)
4. Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi et/ou autour des artères ou artérioles)
Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet la classification en GPA avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 92 %

PHYSIOPATHOLOGIE

La GPA est classée parmi les vascularites associées aux ANCA qui comprennent, outre la GPA, la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS) [7,8]. La physiopathologie fait intervenir les ANCA, les cellules endothéliales, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les lymphocytes (Ly) et diverses cytokines et chémokines, dans une séquence et selon un déclenchement mal élucidés.

Le caractère pathogène des ANCA de type anti-PR3 (que l'on observe dans 90 % des GPA) n'est pas facile à démontrer. L'activation des PNN par les ANCA nécessite d'une part l'expression membranaire de la PR3, d'autre part l'activation préalable des PNN par une ou plusieurs cytokines (TNF- α , IL-8 ou TGF- β). Il s'ensuit une dégranulation des PNN et la synthèse de radicaux libres. Les PNN pénètrent dans les tissus aux sites de l'inflammation du fait d'interactions avec l'endothélium, interactions favorisées par les ANCA qui se fixent à la surface des cellules endothéliales sur des récepteurs Fc γ et induisent alors l'expression et/ou la libération de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion. La PR3 libérée par les PNN pourrait entraîner l'apoptose des cellules endothéliales, mais aussi la production de facteurs chimiotactiques des PNN (IL-8) et des monocytes (MCP-1).

Les vascularites à ANCA comportent une activation des Ly T, les Ly T activés étant nombreux dans les granulomes et les lésions rénales de la GPA. Les Ly TCD4+ des patients atteints d'une vascularite à ANCA produisent des cytokines de type

TH2 (IL-4, IL-10) quand ils sont stimulés par la MPO ou la PR3. Dans la GPA, il est possible que l'atteinte granulomateuse des voies aériennes soit associée à une réponse TH1 et que la forme systémique soit associée à une réponse TH2. On a identifié deux anomalies particulières dans la GPA : une augmentation de la sous-population de Ly T activés n'exprimant pas le CD28 ; un défaut de Ly T régulateurs à la phase chronique.

L'origine de la production des anti-PR3 au cours de la GPA n'est pas connue. Ont été incriminées : une réaction croisée avec un antigène microbien ou environnemental, un superantigène, une surexpression anormale de la protéine sous sa forme complémentaire.

LOCALISATIONS ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

La fréquence des différentes manifestations est diversement appréciée selon les séries et il faut tenir compte de leur fréquence au moment du diagnostic et au cours de l'évolution, ce qui n'est pas toujours détaillé. La prévalence moyenne au cours de la GPA, telle qu'on peut l'apprécier au vu des différentes séries, est présentée au **tableau 2** [2,3].

Tableau 2. Fréquences des principales manifestations et/ou atteintes au cours de la GPA [2, 3].

	Fréquence
Fièvre	40-50 %
Manifestations articulaires	50-70 %
Atteinte ORL	80-90 %
Atteinte pulmonaire	50-80 %
Atteinte rénale	50-85 %
Signes cutanés	20-30 %
Atteinte neurologique périphérique	15 %
Atteinte neurologique centrale	5-10 %
Atteintes oculaires/orbitaires	30 %

Les signes généraux sont fréquents : asthénie, amaigrissement, fièvre. Des myalgies peuvent s'y associer.

Les manifestations articulaires sont fréquentes au moment du diagnostic et au cours de l'évolution [3, 9]. Elles sont présentes dans 40 à 50 % des cas au moment du diagnostic et dans 60 à 70 % des cas au cours de l'évolution. Si dans la majorité des cas il s'agit d'arthralgies d'horaires inflammatoires, on peut observer de véritables arthrites qui peuvent être mono- oligo- ou polyarticulaires. Elles sont symétriques ou non, touchant les grosses comme les petites articulations.

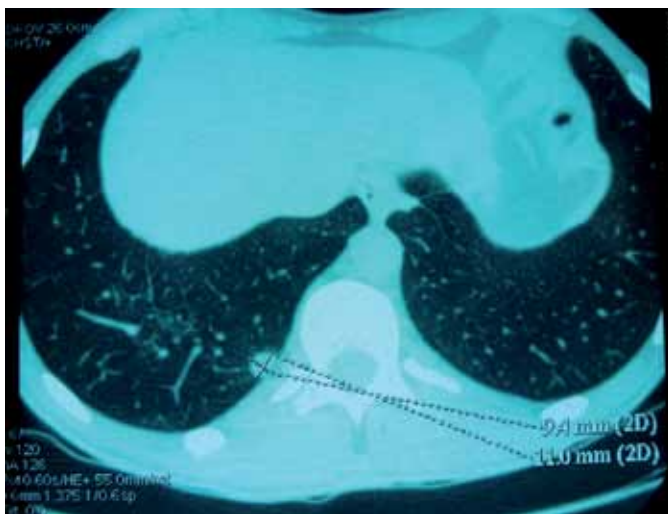


Le tableau peut être trompeur car la recherche du facteur rhumatoïde peut être positive dans la GPA [9]. L'atteinte articulaire n'est pas destructrice.

Les atteintes ORL sont fortement évocatrices de la GPA. Elles constituent le signe révélateur le plus fréquent (70 % au moment du diagnostic) [3, 9] et peuvent évoluer de manière isolée pendant plusieurs mois avant l'apparition d'autres manifestations. Rappelons ici qu'il existe des formes limitées, purement ORL, de la GPA (que nous n'aborderons pas). Il n'est pas rare que les patients se plaignent peu de leur atteinte ORL, notamment nasale, et que celle-ci soit retrouvée à l'interrogatoire. L'atteinte de la muqueuse nasale est responsable d'une obstruction ou d'un écoulement chronique, de douleurs, d'une rhinite sanglante et croûteuse, d'ulcérations. L'atteinte de l'oreille se manifeste par des douleurs, des bourdonnements, des acouphènes, une sensation d'obstruction, une hypo-acousie. On peut observer des chondrites (cartilage nasal qui peut se détruire et s'affaisser) ou des atteintes laryngotrachéales (sténose sous-muqueuse) mais aussi une lyse osseuse ou cartilagineuse. Les lésions des muqueuses ORL peuvent se surinfecter.

Les localisations pulmonaires [2, 9] sont le plus souvent symptomatiques : toux, dyspnée, douleurs thoraciques, pleurésie, insuffisance respiratoire aiguë, hémoptysie par hémorragies intra-alvéolaires. La radiographie et surtout la tomodensitométrie (TDM) pulmonaire permettent de faire le bilan des lésions : nodules pulmonaires (50-60 % des cas) (Figure 1) souvent multiples et bilatéraux, excavés dans la moitié des cas ; infiltrats pulmonaires uni- ou bilatéraux (30-50 %), parfois labiles ; pleurésie ; hémorragies intra-alvéolaires. Les infections pulmonaires sont fréquentes au cours de l'évolution de la GPA.

Figure 1. TDM thoracique : nodule pulmonaire sous-pleural à la phase initiale d'une GPA.



La fréquence des atteintes rénales est diversement appréciée [2, 3, 9]. Elle est beaucoup plus rare au moment du diagnostic (20-40 % des cas) qu'au cours de l'évolution (70-85 %). Cette glomérulonéphrite se traduit par une protéinurie et une hématurie microscopique, parfois une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale peut être rapidement progressive, ce qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique.

Les principales manifestations cutanées sont un purpura vasculaire, parfois nécrotique, des ulcérations et plus rarement des nodules sous-cutanés.

L'atteinte du système nerveux périphérique est le plus souvent une multinévrite sensitive et/ou motrice, ou une polyneuropathie, par atteinte axonale ischémique [2]. Les atteintes du système nerveux central sont plus rares mais très protéiformes, pouvant être liées à une atteinte ischémique ou granulomateuse. L'IRM peut mettre en évidence les lésions de vasculite cérébrale (Figure 2). Il n'est pas exceptionnel d'observer une atteinte des nerfs crâniens, volontiers multiple, d'origine compressive (lésions granulomateuses méningées ou intra-orbitaires) ou ischémique.

Figure 2. IRM cérébrale : hypersignaux de la substance blanche des deux hémisphères (régions capsulaires) dans le cadre d'une GPA en rechute avec manifestations neurologiques centrales.



Les autres atteintes sont rares [2, 9] :

- cardiaques : péricardite, myocardite, coronarite, endocardite,
- digestives : les lésions ischémiques sont responsables de tableaux variés allant de simples douleurs abdominales, de diarrhées à des perforations digestives en passant par des hémorragies digestives. Iléocolites et gastrites granulomateuses sont possibles.



- sténoses urétérales,
- exophtalmie par lésion granulomateuse intra-orbitaire pseudo-tumorale.

La prévalence des accidents thrombo-emboliques veineux (ATEV) apparaît augmentée au cours de la GPA : incidence de 7 pour 100 patients-années, soit 20 fois celle observée dans la population générale [10]. Ces ATEV surviennent le plus souvent dans les mois suivants le diagnostic. La cause exacte n'en est pas connue, mais cette fréquence élevée n'est pas spécifique de la GPA puisqu'elle est retrouvée similaire au cours du SCS et de la PAM, au contraire de la périartérite noueuse macroscopique [11].

DONNÉES BIOLOGIQUES

De manière habituelle, au moment du diagnostic, la GPA systémique comporte un syndrome inflammatoire biologique important (augmentation de la VS et de la CRP), et fréquemment une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose avec polynucléose, une thrombocytose. Une hyperéosinophilie est possible mais rare (moins de 12 %), devant faire discuter un SCS [2].

La présence d'ANCA est d'un apport diagnostique majeur dans la GPA systémique. En effet, des ANCA sont présents dans 95 % des GPA [2]. Dans 90 % des cas, il s'agit de c-ANCA (fluorescence cytoplasmique en IFI) de type anti-PR3 (protéinase 3, identifiable en ELISA) [2, 9]. Il existe donc 5 % de GPA systémiques sans ANCA et 5 % de GPA systémiques avec des p-ANCA (fluorescence périnucléaire) de type anti-MPO (myéloperoxydase). La prévalence des ANCA est plus faible dans les formes localisées et dans les formes systémiques mises en rémission. **La spécificité des anti-PR3 pour le diagnostic de GPA est d'au moins 95 %.**

DIAGNOSTIC POSITIF

Actuellement, le diagnostic de GPA peut être porté dans la majorité des cas devant :

- un tableau clinique évocateur associant de manière diverse, signes généraux, manifestations articulaires, signes ORL, signes d'atteinte rénale et/ou pulmonaire, sans oublier les atteintes neurologiques et cutanées.
- la présence de c-ANCA de type anti-PR3 à taux élevés. En milieu hospitalier, cet examen (test ELISA) peut être obtenu en urgence devant une atteinte rénale ou pulmonaire sévère. Dans les cas difficiles, et évidemment en l'absence d'anti-PR3, une biopsie est nécessaire à la recherche de la preuve histologique. Actuellement, il faut surtout savoir évoquer le diagnostic de GPA et demander la recherche des anti-PR3. Une étude allemande a montré que le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic a diminué de 8 mois dans les années 1966-1993 à 4 mois dans les années 1999-2002 [3].

Le bilan à réaliser lors du diagnostic doit comporter :

- créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie de 24h, sédiment urinaire, ECBU,

- radiographies et surtout TDM pulmonaire et ORL. La TDM permet un bilan initial précis et constitue une référence pour le suivi. Un examen ORL spécialisé est indispensable. L'audiogramme est réalisé en cas d'hypo-acousie,
- un électromyogramme des quatre membres est réalisé en cas de signe d'appel, voire systématiquement,
- ECG, radiographie thoracique, voire échographie cardiaque,
- les endoscopies digestives ne sont indiquées qu'en présence de symptômes.

De plus, un bilan est nécessaire pour la mise en route d'une corticothérapie à forte dose et d'un traitement immunosuppresseur (sérologies virales, éventuelle recherche d'une tuberculose latente).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Comme pour toute maladie systémique, les diagnostics différentiels sont nombreux [2]. Dans la pratique actuelle, les diagnostics différentiels les plus difficiles peuvent être ceux des autres vascularites systémiques primitives, à savoir la PAM (p-ANCA de type anti-MPO dans 50- 75 % des cas, c-ANCA de type anti-PR3 dans 15 % des cas), le SCS (asthme, hyperéosinophilie et ANCA) et la périartérite noueuse macroscopique (absence d'ANCA).

EVOLUTION ET PRONOSTIC

La GPA systémique est constamment mortelle en l'absence de traitement. Sous traitement, son évolution est volontiers chronique avec de fréquentes rechutes [2]. Grace aux protocoles associant corticoïdes et immunosuppresseurs (IS), le taux de rémission est de 75 à 80 % [2, 3, 9]. Le taux de mortalité globale est de 10 à 17 % à 5 ans [2, 12], le décès pouvant être dû à la maladie mais aussi aux complications des traitements. Le pronostic vital s'est très nettement amélioré entre 1966 et 1998 [3].

Les infections sont fréquentes et peuvent être sévères et mortelles. Outre les infections à germes banals, il peut s'agir d'infections opportunistes, notamment d'une pneumocystose pulmonaire, ou d'infections à cytomégalovirus [2]. Au cours de l'évolution, toute nouvelle manifestation ORL ou pulmonaire doit faire éliminer une infection avant de considérer une rechute.

En l'absence de traitement d'entretien, les rechutes sont quasi-constantes. Avec un traitement d'entretien, le taux de rechute à moyen et à long terme est classiquement d'environ 50 % [2, 3]. Le taux de survie sans rechute à 5 ans varie de 42 à 57 % [2]. Les séquelles à long terme (10 ans) sont fréquentes : dyspnée, hypo-acousie, hypertension artérielle, déformation nasale, insuffisance rénale chronique.

Le score pronostique FFS, qui signifie score à 5 facteurs pronostiques (**tableau 3**), a été établi en 1996 en France pour la classification pronostique de la périartérite noueuse, de la MPA et du SCS [2]. Le nombre de points présents au moment du diagnostic est corrélé avec le taux de survie à 5 ans.



Tableau 3. Score pronostique FFS (Five-Factor Score) [7].

1 point pour chacune des caractéristiques si présente(s)
- protéinurie > 1 g/24h
- créatininémie > 140 µmol/L
- atteinte digestive spécifique
- cardiomyopathie spécifique
- atteinte neurologique centrale spécifique

Récemment, la valeur pronostique des 5 facteurs du score FFS et d'autres facteurs pronostiques a été analysée de manière rétrospective chez 1108 patients atteints d'une vascularite systémique nécrosante et ayant été inclus dans la base de données du Groupe Français d'étude des Vascularites (GFEV) [13]. Ceci a permis la création d'un score révisé FFS 2009, qui comporte 4 facteurs de mauvais pronostic (la protéinurie a été éliminée du score initial) et un facteur de bon pronostic qui est l'atteinte ORL (oreille, nez, gorge). L'absence d'atteinte ORL est coté +1 point. Le taux de mortalité à 5 ans selon le score FFS révisé s'établit de la manière suivante : 9 % si score égal à 0, 21 % si score égal à 1, 40 % si score supérieur ou égal à 2. Ces résultats semblent en faveur d'une hétérogénéité du phénotype de la GPA où la présence de l'atteinte ORL améliore le pronostic, même en présence d'une atteinte viscérale. De plus, les GPA avec anti-MPO ont moins de rechutes que celles avec anti-PR3.

Dans les études, il est nécessaire d'évaluer : l'activité par le score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) et sa forme adaptée à la GPA appelée BVAS/WG ; la qualité de vie par le SF-36 ; les séquelles par le score DEI (Damage Extent Index) et/ou le score VDI (Vasculitis Damage Index) [2].

Le suivi des patients atteints de GPA fait appel aux données cliniques et biologiques habituelles et aux anti-PR3 [2]. La persistance ou la disparition des ANCA lors du passage au traitement d'entretien aurait une valeur pronostique sur le risque de rechute (plus élevé si persistance), même si ceci est discuté [2]. Au cours de l'évolution, la majorité des rechutes cliniques est précédée par une augmentation du titre des ANCA. Toutefois, ceci n'a qu'un intérêt relatif dans la mesure où 29 % des patients chez lesquels le taux des anti-PR3 augmente, ne rechutent pas. Ainsi, la seule ascension du titre des anti-PR3 ne doit pas entraîner de décision thérapeutique, mais incite à rapprocher la surveillance.

TRAITEMENT

Traitement d'induction

Il repose sur l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide (CPM) [2].

La corticothérapie peut débuter sous la forme de 3 bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone (MP), chacun effectué à la dose de 15 mg/Kg, réalisés 3 jours de suite. Ces bolus sont justifiés quand il existe une manifestation initiale sévère, notamment une atteinte rénale rapidement progressive, des

hémorragies intra-alvéolaires ou une multinévrite avec déficit moteur. La prednisone est prescrite, initialement ou en relais des bolus de MP, à la posologie initiale de 1 mg/Kg/j pour environ 1 mois. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de décroissance de la corticothérapie. On peut recommander de diminuer à 0,75 mg/kg/j à partir de J30 pour atteindre 0,5 mg/Kg/j entre J60 et J90. La diminution sera ensuite progressive sans que la posologie soit inférieure à 15 mg/j pendant les 4 à 5 premiers mois. Ensuite la posologie sera diminuée progressivement de 15 à 10 mg/j entre 5-6 mois et 12 mois, puis de 10 à 5 mg/j entre 12 et 18 mois. Ce schéma indicatif est à adapter en fonction de l'évolution. En France, le CPM (ENDOXAN®) est utilisé de première intention par perfusion (bolus) IV. Le CPM per os (2 mg/Kg/j), utilisé de première intention aux Etats-Unis [9], est réservé aux formes mal contrôlées par la voie IV, ceci pour des raisons de toxicité vésicale (cystite hémorragique, cancer de la vessie) et hématologique (hémopathie maligne, notamment lymphome). Les 3 premiers bolus IV de CPM sont effectués à la posologie de 0,6 mg/kg à J0, J15 et J30. Puis, ils sont effectués à la posologie de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines. Les bolus de CPM sont effectués jusqu'à l'obtention de la rémission qui survient habituellement dans les 6 premiers mois de traitement. Une fois la rémission obtenue (absence d'activité clinique confirmée par un score BVAS de 0), le traitement d'attaque devait être classiquement poursuivi encore 3 mois, mais on conseille actuellement de passer rapidement au traitement IS d'entretien [14]. Ainsi, la durée du CPM IV qui s'établissait auparavant entre 6 et 12 mois, peut s'établir maintenant entre 3 et 6 mois [14]. Rappelons que la posologie du CPM doit être adaptée à la fonction rénale, que les perfusions IV de CPM (durée 2 heures) doivent être accompagnées d'une bonne hydratation, d'une prévention vésicale par le mesna (UROMITEXAN® ; 400 mg IV à T0 et T+4h, 400 mg per os à T+8h) et d'une prévention des nausées et vomissements (par exemple par l'ondansétron ou ZOPHREN®).

Lors du traitement d'attaque par CPM, on prescrit le cotrimoxazole en prophylaxie de la pneumocystose à la posologie de 1 cp/j de BACTRIM® faible.

Dans des formes très sévères (insuffisance rénale rapidement progressive, hémorragies intra-alvéolaires) on peut être amené à réaliser des échanges plasmatiques, en association avec la corticothérapie et le CPM. Dans les formes réfractaires, les immunoglobulines IV polyvalentes peuvent être essayées.

Traitement d'entretien

Trois traitements IS d'entretien ont été proposés [2] : l'azathioprine ou AZA (IMUREL®) utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/j ; le méthotrexate (MTX) utilisé ici à la dose de 0,3 mg/kg/semaine (jusqu'à 25 mg/semaine) ; le mycophénolate mofétil ou MFM (CELLCEPT®) utilisé à la dose de 1,5 à 2 g/j. Deux études randomisées, récemment publiées, comparant deux à deux ces IS, réalisées dans les vascularites à ANCA (les GPA représentant 60 à 80 % des patients inclus), permettent d'avoir une opinion actualisée. Dans le protocole WEGENT [15], 126 patients mis en rémission par un traitement d'induction par CPM et corticoïdes, ont été randomisés



entre un bras AZA et un bras MTX, pour une durée minimale de 12 mois. Le critère principal de jugement était la toxicité qui n'était pas différente entre les deux groupes. Le taux de rechute a été similaire entre les deux traitements (33-36 %). Dans le protocole IMPROVE [16], 156 patients mis en rémission par un traitement d'induction par CPM et corticoïdes, ont été randomisés entre un bras AZA et un bras MFM. Avec une médiane de suivi de 39 mois, le taux de rechute a été plus élevé dans le bras MFM (55 %) que dans le groupe AZA (37,5 % ; p 0,03). L'AZA et le MTX sont donc les deux IS de référence en traitement d'entretien de la GPA, le MFM étant moins efficace. Le CPM per os est efficace en traitement d'entretien mais sa toxicité est trop importante [2].

La durée optimale du traitement IS d'entretien est mal définie, mais la durée cumulée du traitement d'induction et du traitement d'entretien doit être au minimum de 18 mois. Dans l'essai IMROVE les patients ont eu un traitement d'entretien à pleine dose pendant 12 mois, puis les doses ont ensuite été réduites, mais le traitement d'entretien a été poursuivi 3 ans ½. La tendance générale est à la réduction de la durée de la corticothérapie, à arrêter si possible au bout de 2 ans. L'efficacité du cotrimoxazole en prévention des rechutes, utilisé à la posologie de 2 cp/j de BACTRIM Forte® est discutée [9]. Il peut être utilisé en association avec l'AZA mais pas avec le MTX. Certains l'utilisent en relais du traitement IS d'entretien.

Utilisation du rituximab dans la GPA

Deux essais randomisés ont comparé le rituximab (RTX), un anticorps monoclonal anti-CD20, et le CPM comme traitement d'induction (ou de rechute) des vascularites à ANCA. L'efficacité des deux traitements n'est pas différente, que ce soit dans les formes systémiques [17] ou dans les formes spécifiquement rénales [18]. Dans les vascularites en rechute, le taux de rémission est de 67 % avec le RTX et de 42 % ($p=0,01$) avec le CPM [17]. L'intérêt du RTX dans les formes réfractaires de GPA a aussi été observé dans une étude plus modeste [19]. Ainsi, le RTX apparaît comme un traitement efficace de la GPA et constitue une alternative thérapeutique. Sa place exacte nécessite d'être précisée. Un essai thérapeutique est en cours, sous l'égide du GFEV, comparant RTX et AZA en traitement d'entretien des vascularites à ANCA après une première poussée ou une rechute (protocole MAINRIT-SAN ; consultable sur le site internet : www.vascularite.org). Le RTX semble plus intéressant en terme d'efficacité et de tolérance que les anti-TNF α [2, 19].

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DES VASCULARITES NÉCROSANTES SYSTÉMIQUES

Ce protocole a été élaboré en 2007, sous l'égide de la HAS, par le centre national de référence des vascularites systémiques qui est le service de Médecine Interne du Pr Guillemin à l'Hôpital Cochin de Paris. Il est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Le label exact du centre de référence a été modifié en 2007 pour celui de Centre de référence groupe I, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, en particulier pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique (coordonnées en index). Ce PNDS fournit des principes généraux et nombre d'éléments détaillés très utiles concernant l'évaluation initiale, la prise en charge thérapeutique et le suivi.

Rappelons que la GPA systémique doit faire l'objet d'une prise en charge en ALD au titre de l'ALD21.

La prise en charge initiale, la prise en charge thérapeutique et le suivi sont multidisciplinaires et coordonnés par un médecin hospitalier, en lien avec le centre de référence ou le centre de compétence du réseau. Les intervenants médicaux sont : les spécialistes impliqués par le type d'atteinte de la maladie, le médecin traitant, le centre de référence.

Le PNDS précise que la prise en charge thérapeutique doit être la plus précoce possible. Le but du traitement est : d'obtenir la rémission et la guérison, d'éviter les récurrences, de diminuer les séquelles, de diminuer les risques iatrogènes, d'améliorer la qualité de vie et de maintenir l'insertion socio-professionnelle. Il est nécessaire de fournir au patient une information et éducation thérapeutique sur sa maladie. La mise à jour du carnet de vaccinations est nécessaire.

L'avis auprès du centre de référence ou de compétence est toujours nécessaire dans les cas suivants : formes réfractaires, contre-indication au CPM, poussée de la maladie lors du traitement d'induction, rechutes multiples, discussion d'une alternative thérapeutique par exemple par Ig IV ou rituximab.

Le PNDS détaille les mesures adjuvantes, notamment la prévention de l'ostéoporose cortico-induite, la prévention des infections et les vaccinations. En dehors du traitement d'attaque par CPM, une prophylaxie de la pneumocystose est nécessaire si le taux des lymphocytes T CD4 est inférieur à 250/mm³. Une prophylaxie anti-tuberculeuse peut être nécessaire. Les vaccins suivants sont conseillés par le centre de référence : vaccin antigrippal, vaccin anti-Haemophilus influenzae type B, vaccin antipneumococcique.

Chez l'homme jeune, une cryopréservation de sperme peut être nécessaire avant de débiter le CPM. Le PNDS notifie l'augmentation du risque de certains cancers : cancers de la vessie sous CPM, cancers de la peau, hémopathies malignes.

Le PNDS précise les modalités du suivi au cours du traitement d'induction et au cours du suivi. Au cours du traitement d'entretien, l'évaluation clinique et biologique doit être faite au minimum tous les 3 mois et à chaque changement de posologie (le dosage des ANCA/anti-PR-3 est réalisé au minimum tous les 6 mois).

Un arrêt de travail est fréquemment indispensable pendant les 6 premiers mois de traitement.



RÔLE DU RHUMATOLOGUE DANS LA GPA

Il nous semble évident qu'à côté des progrès thérapeutiques, la diminution du délai diagnostique participe à l'amélioration du pronostic. Même si la GPA est réellement une maladie rare, le rôle du rhumatologue, que ce soit en cabinet de ville ou à l'hôpital, est d'abord important dans le diagnostic précoce.

En effet, la douleur articulaire amène plus facilement à consulter que d'autres atteintes. En cabinet, le rhumatologue doit savoir penser au diagnostic de GPA et, soit demander rapidement une recherche d'ANCA (avec systématiquement les deux tests IFI et ELISA), soit contacter un référent hospitalier. Le rhumatologue hospitalier doit savoir non seulement évoquer le diagnostic et demander la recherche d'ANCA, mais aussi prendre l'avis d'autres spécialistes en fonction du tableau clinique. Le recours au centre de référence est souvent utile pour assurer son diagnostic, préciser une décision thérapeutique et est toujours nécessaire dans les situations précisées dans le PNDS.

Centre de référence des vascularites nécrosantes :

Service de Médecine Interne du Pr Guillevin
Hôpital Cochin, Bât. Acharé
27, rue du faubourg Saint Jacques
75679 Paris cedex 14
Tel : 01 58 41 13 21
e-mail : groupe.vascularite@cch.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 863-4.
2. Pagnoux C. Granulomatoses de Wegener (pp 675-94). In: L. Guillevin, O. Meyer, J. Sibilia : *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5^e édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2008.
3. Holle JU, Gross WL, Latza U et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 257-66.
4. Knight A, Sandin S, Askling J. Occupational risk factors for Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 737-40.
5. Guillevin L, Pagnoux C. Classification des vascularites systémiques. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 480-6.
6. Chauveau D, Guittard J, Mehrenberger M et al. Manifestations rénales des vascularites systémiques. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 499-506.
7. Guillevin L, Pagnoux C. Principales vascularites nécrosantes systémiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-245-F-10, 2006.
8. Mouthon L. Causes et mécanismes à l'origine des vascularites. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 487-91.
9. Calabrese LH, Duna G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (pp 1357-87). In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Volume II. Seventh Edition. Elsevier Saunders 2005.
10. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 620-6.
11. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 564-7.
12. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westma, KW et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1560-5.
13. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011 ; 90 : 19-27.
14. Guillevin L. Traitement des vascularites. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 541-4.
15. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med* 2008 ; 359 : 2790-803.
16. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-8.
17. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-32.
18. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-20.
19. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 (suppl 64) : S63-71.



FACTEURS DE RISQUE DE TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES DE L'ÉPAULE CHEZ LES CAISSIÈRES DE SUPERMARCHÉS À ABIDJAN

M. Gbané-Koné, E. Eti, B. Ouali, F. Konan Kanga, B. Ouattara, J.-C. Yao, N.M. Kouakou
Service de rhumatologie CHU de Cocody Abidjan

Les troubles musculo-squelettiques (TMS) d'origine professionnelle sont de plus en plus fréquents, tant chez les ouvriers que les employés, et le secteur de la distribution n'est pas épargné. D'après Eddy [1], une caissière de supermarché passe en moyenne 17 articles à la minute ; ainsi, elle manipule, dans ces conditions, plus de trois tonnes de marchandises au cours d'une journée de huit heures de travail. Elles sont donc victimes d'une hypersollicitation des articulations des membres supérieurs. L'objectif de cette étude est de préciser la prévalence et les facteurs de risques de troubles musculo-squelettiques de l'épaule chez les caissières des supermarchés à Abidjan.

PATIENTS ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude transversale d'août 2009 à octobre 2009 sur 112 caissières dans 17 supermarchés de cinq communes d'Abidjan (Cocody, Marcory, Plateau, Adjamé et Yopougon). Ces communes ont été choisies compte tenu de la grande affluence de la clientèle dans leurs supermarchés (≥ 800 clients / jour).

Ont été incluses dans l'étude, toutes les caissières volontaires qui n'avaient pas subi de traumatisme de l'épaule et qui exerçaient régulièrement leur métier depuis au moins un an. Nous avons utilisé partiellement le questionnaire standardisé relatif aux troubles musculo-squelettiques de Kuorinka [2]. Les variables étudiées étaient les suivantes : les données sociodémographiques (âge, sexe, IMC) ; les caractéristiques des plaintes de l'épaule incluant le siège et l'horaire de la douleur, la participation du bras dominant et le temps de travail. Ce questionnaire a été complété d'un examen physique de l'épaule avec les différentes manœuvres d'exploration des tendons de la coiffe des rotateurs. Aucun bilan biologique ni radiologique n'a été réalisé. Les patientes souffrant d'une pathologie de l'épaule ont été orientées vers le service de rhumatologie pour être traitées. Les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test du Khi 2.

RÉSULTATS

A-Données sociodémographiques

1) Sexe et âge

L'âge moyen était de 34,2 ans avec des extrêmes allant de 18 à 53 ans et un écart type de 7,06.

Tous les sujets étaient de sexe féminin.

2) Indice de masse corporelle (IMC)

Il était normal chez plus de la moitié (57,1 %) des caissières. Il a montré un surpoids chez 27,7 % des sujets, une obésité chez 13,4 % et 2 cas de maigreur (1,8 %).

3) Coté dominant

107 sujets (95,5 %) étaient droitiers.

B-Données socioprofessionnelles

1) Temps de travail

- Durée du travail (en jours par semaine)
63 sujets (56 %) travaillaient 5 jours d'affilée par semaine.

- Durée du travail (en heures par semaine)
Les sujets travaillant plus de 45 heures par semaine représentaient 50 % des cas.



- Durée du travail (en heures par jour)
31 sujets (27,7 %) des cas, travaillaient plus de 10 heures par jour.

- Durée du travail (en années d'ancienneté)
L'ancienneté moyenne était de 7,4 ans avec des limites allant de 1 à 27 ans.

2) Taux de prévalence

Le taux de prévalence de douleurs de l'épaule chez les caissières de supermarchés était de 38,4 %.

3) Retentissement socioprofessionnel

16 sujets (14,3 %) ont interrompu leurs activités professionnelles pendant 1 à 7 jours à cause des douleurs de l'épaule.

4) Caractères de la douleur de l'épaule

- Siège des douleurs
L'épaule droite était atteinte dans 61,30 % des cas. Dans 25,80 % des cas, l'atteinte était bilatérale.

- Diagnostic
La tendinite de l'épaule était le principal diagnostic retenu dans 64,3 % des cas.
L'examen de l'épaule était normal dans 35,7 % des cas.

Tableau 1. Répartition des caissières en fonction du diagnostic lésionnel

Diagnostic lésionnel	Effectif	(%)
Tendinite du sus-épineux	20	17,9
Tendinite du sous-épineux et Tendinite du sus-épineux	57	50,9
Tendinite du sous-scapulaire et Tendinite du sus-épineux	51	45,5
Tendinite du long biceps	30	26,8

- Facteurs de risque
L'analyse statistique des différents facteurs de risque étudiés est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Facteurs de risques de troubles musculosquelettiques chez les caissières de supermarché à Abidjan

Facteurs de risque	Khi 2	P
Age	32,87	0,000 (S)
Indice de masse corporelle	4,57	0,032 (S)
Nombre d'heures de travail par jour	0,946	0,005 (S)
Nombre de jours de travail par semaine	0,663	0,416 (NS)
Nombre d'années d'ancienneté professionnelle	33,63	0,000 (S)

S : significatif ; NS : non significatif

DISCUSSION

Notre étude comporte quelques biais et limites dont il faudra tenir compte pour une juste interprétation des résultats. En effet, il s'agit d'une étude transversale qui ne comportait pas un volet d'observation des caissières en activité, ni une étude ergonomique préalable ; il n'est donc pas possible d'établir formellement un lien causal entre les différents critères évalués et l'apparition de douleurs à l'épaule. Néanmoins cette étude constitue une sorte de « photographie de l'état de santé des caissières » et devrait être complétée par une autre dont le but serait d'établir de façon précise les liens de causalité.

La prévalence des douleurs de l'épaule chez les caissières était de 38,4 %. Ce taux élevé est également rapporté par d'autres auteurs : ainsi, en France, l'enquête réalisée par l'Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de Travail (ANCT) [3] sur 210 caissières de supermarché a montré un taux de prévalence à 51,4 %, Niedhammer et Coll. [4] ont rapporté un taux de prévalence de 51,1 %. Lunderg et coll. [5], en Suède, trouvaient quant à eux, un taux de prévalence très élevé de 70 %. Les caissières des grandes surfaces figurent au rang des professions les plus touchées par les TMS. Les facteurs professionnels de douleurs de l'épaule ont fait l'objet d'un article de synthèse réalisé par van der Windt et coll. [6], les 29 études prises en compte montrent des résultats cohérents sur le rôle de la répétitivité des mouvements, les postures inconfortables et prolongées.

Le diagnostic rattaché à ces douleurs de l'épaule est essentiellement la **tendinopathie de la coiffe des rotateurs**. Ces tendinites sont aussi retrouvées chez d'autres professionnels qui également, sollicitent énormément les épaules dans leur activité quotidienne (coiffeurs, soudeurs, maçons, le travail sur ordinateur) [3-7]. Dans l'étude de Eti [8] réalisée à Abidjan, les tendinopathies de l'épaule représentaient la première cause de troubles ostéoarticulaires des membres supérieurs chez les chirurgiens dentistes.

FACTEURS FAVORISANTS

Les facteurs favorisants rapportés étaient : l'âge, le poids et le temps de travail.

Dans notre étude, l'âge constituait un facteur favorisant ($P=0,00$) dans l'apparition des douleurs chez les caissières. Nos résultats sont en accord avec certains auteurs consultés qui rapportent que l'apparition de la lésion de la coiffe des rotateurs augmente avec l'âge et s'observe en moyenne vers 50 ans [3-9].

Les sujets ayant un surpoids ou une obésité avaient significativement plus de tendinopathies par rapport aux sujets ayant un poids normal ($P=0,032$). L'obésité est un facteur de fragilisation des tendons par imprégnation graisseuse des fibres tendineuses, elle serait donc susceptible d'induire des tendinites [10].



Dans notre étude, le cumul d'heures de travail par semaine n'était pas un facteur de risque significatif alors que la moitié des caissières travaillaient plus de 45 heures par semaine. *A contrario*, dans la littérature, notamment l'étude réalisée par Hales [11] affirme que tenir une caisse plus de 25 heures par semaine constituait un facteur de risque de douleur de l'épaule chez les caissières.

Le cumul d'heures (>10h) de travail par jour ($P=0,005$), sans observer une période de repos suffisante pourrait favoriser l'apparition des douleurs. En effet, pendant ces heures de travail les employés ont une activité intense. Les facteurs expliquant ces douleurs sont : les gestes répétitifs, le travail en position maintenue, le travail en force, les postures articulaires extrêmes [1-3-12]. De même, l'ancienneté professionnelle avait une influence statistiquement significative sur l'apparition de la douleur d'épaule ($P=0,00$), cela a été rapporté également par l'enquête de l'ANCT et Hales [3-12]. Ce risque d'apparition de la douleur chez les sujets ayant plusieurs années d'ancienneté a été aussi confirmé par Lasfargues [7]. On peut dire que l'accumulation des années d'exposition augmente le risque de survenue des troubles musculosquelettiques suite à des microtraumatismes répétés.

Les caissières de supermarché sont également exposées à d'importants **risques psychosociaux** (monotonie du travail, état des relations de travail, support des collègues, reconnaissance des supérieurs). Dans l'article de synthèse de van der Windt, la plupart des 29 études avait confirmé le lien entre les facteurs psychosociaux et l'apparition de douleur de l'épaule.

Ce volet psychosocial est un facteur de risque reconnu dans l'apparition de TMS chez les professionnels au même titre que les facteurs biomécaniques et ergonomiques même s'ils n'ont pas été analysés dans notre étude.

CONCLUSION

Les tendinopathies de la coiffe des rotateurs sont fréquentes chez les caissières de supermarchés. Ces pathologies de l'épaule nécessitent une collaboration avec les spécialistes en santé du travail qui sont habilités à établir les critères d'imputabilité professionnelle afin de discuter de leur inscription sur la liste des maladies professionnelles.

RÉFÉRENCES

1. Eddy K. Comment éviter les troubles musculosquelettiques ? StoreCheck Magazine - juin 2008 ; pp 71-73.
2. Forcier L, Beaugrand S, Lortie M, Lapointe C, Lemaire J, Kuorinka et Coll. L'ABC de l'utilisation d'un questionnaire sur la santé musculosquelettique : de la planification à la diffusion des résultats. Prog Sec Ergon 2001 ; 11-13
3. Affections périarticulaires des membres supérieurs et organisation du travail. Résultats de l'enquête épidémiologique nationale. Documents pour le médecin du travail 1996 ; 65 :13-31
4. Niedhammer, Landré MF, Leclerc A, Bourgeois F, Franchi P, Chastang J F et Coll. Shoulder disorder related to work organization and occupational factors among supermarket cashiers. Int J Occup Environ Health 1998; 4(3): 168-78.
5. Lundberg U, Dohus IE, Melin B, Sandsjö L, Palmerud G, Kadefors R, et Coll. Psychophysiological stress responses; muscle tension, and Neck and shoulder pain among supermarkets cashiers. Occup Health Psychol. 1999; 4 (3): 245-55.
6. Van der Windt Dawm, Thomas E, Pope DP, de Winter AF, Macfarlane GJ, Bouter LM, Silman AJ. Occupational risk factors for shoulder pain: a systematic review. Occupational and Environmental Medicine 2000; 57:433-442.
7. Lasfargues G., Roquelaure Y., Fouquet B. et coll. «Pathologie d'hypersollicitation périarticulaire des membres supérieurs». Collection médecine du travail. Masson, 2003, 147 p.
8. Eti E et coll. Troubles ostéoarticulaires du membre supérieur chez les chirurgiens : étude transversale chez 120 chirurgiens à Abidjan .Le Rhumatologue 2008 ; 68 :21-3.
9. Roquelaure Y, Ha C, Touranchet A, Sauteron M, Chotard A, Guillimin JC et Coll. Surveillance des TMS dans les entreprises des pays de la Loire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire ; 2005 n°44-45.P 224-226.
10. Benlian P. Hyperlipoprotéinémie type 2a-Encyclopédie Orphanet 2000; 1-3.
11. Hales TR, Bernard BP. Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders. Orth Clin North Am 1996; 27, 4:679-709.
12. Leon B. Troubles musculosquelettiques et travail. Rennes : Cedex, 1999 : CS 34317, Institut universitaire de médecine du travail de Rennes.



LE SECRET MÉDICAL : PRIVILÈGE OU CONTRAINTE POUR LE CORPS MÉDICAL ?

● ● ● Michel Bernard¹ et Jean-Philippe Hellier²

¹Expert près la Cour d'Appel de Paris -

Chargé d'enseignement à la Faculté de Médecine de Paris et à la Faculté libre de Droit de Lille

²Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris - Ancien assistant des Hôpitaux de Paris

L

Le secret médical est « instauré dans l'intérêt du malade ». Il constitue une disposition d'ordre public. Sa violation est punie par la loi. Il appartient également aux obligations professionnelles et, à ce titre, est sanctionnable par la juridiction disciplinaire. Il tire son origine du serment d'Hippocrate, où il est d'emblée indiqué qu'« admis dans l'intimité des familles, le médecin taira ce qu'il aura vu, entendu ou compris ».

Cette bien ancienne obligation a été remise au goût du jour à l'occasion d'un certain nombre d'arrêts (ordonnance : décision d'un juge unique ; jugement : décision d'un collège de magistrats de première instance, arrêt : décision d'une Cour d'appel, de la cour de cassation ou du conseil d'état), parmi lesquels l'arrêt WATELET, en 1885, qui établit que toute personne détentrice d'un secret, « médecin, chirurgien et autres officiers de santé, sage femmes » (...) est tenue au secret. Il rappelle que « cette disposition est générale et absolue, et que la révélation d'un secret est fautive, en dehors même de l'intention délibérée de vouloir nuire ». Il s'agit donc d'un « devoir de leur état », « afin de pouvoir assurer la confiance qui s'impose dans certaines professions ». En 1947, le Dr DECRAENE est condamné par la Cour d'assises, pour refus de divulguer la barre des éléments d'un dossier médical, couverts par le secret. La cour de cassation désavoue cette cour et casse la condamnation du médecin respectueux de ses obligations.

Beaucoup plus récemment, un jugement du TGI de PARIS en date du 5 Juillet 1996, définit précisément les obligations liées au secret : « Le délit de violation du secret professionnel est institué non seulement dans l'intérêt général, pour assurer la confiance qui s'impose dans l'exercice de certaines professions, mais également dans l'intérêt des particuliers, pour garantir la sécurité des confidences que ceux-ci sont dans la nécessité de faire à certaines personnes du fait de leur état ou de leur profession. La révélation d'informations à caractère secret porte donc atteinte à un intérêt pénalement protégé et autorise la victime à demander réparation du dommage individuel qu'elle a subi du fait de l'infraction. Si l'infraction a été commise avant la mort de la victime, l'action civile que

possédait celle-ci se transmet à ses héritiers sans qu'il y ait lieu de distinguer selon que la victime avait ou non elle-même agi en justice avant son décès. Le délit de violation du secret professionnel suppose l'existence préalable d'un confident et d'un secret et se caractérise par un acte de révélation, et une intention coupable. Les informations à caractère secret protégées par la loi sont les renseignements que le confident recueille dans l'exercice de sa profession et de ses fonctions, auxquels il n'aurait point eu accès hors l'exercice de celles-ci. Le secret médical trouve son fondement dans la relation de confiance, indispensable à l'acte médical, qui assure au malade que ce qu'il confie, ou laisse voir, ou entendre ou comprendre à son médecin, confident nécessaire, ne sera pas révélé par celui-ci. Il importe peu que le fait divulgué par le confident ait déjà été évoqué par la rumeur publique, ou même connu dans son ensemble : venant d'un professionnel autorisé, la confirmation transforme en un fait indiscutable ce qui n'était encore que supposition ou sujet de controverse ».

Divers éléments concourent à renforcer encore la portée de ce secret : le malade ne peut délier le médecin de son obligation de secret, le secret doit être respecté même après la mort du patient, ce secret est opposable à tous, y compris à un juge, sauf au patient lui-même, ce secret concerne les autres membres du corps médical, fussent-ils médecins, dès lors que ceux-ci ne participent pas à une démarche diagnostique ou thérapeutique, le secret s'impose aux personnes ayant eu par profession l'occasion d'entrer en contact avec des notions couvertes par ce secret, même n'étant pas médecins (personnel administratif, secrétaire, mais aussi étudiant en formation dans un hôpital, ambulancier, etc.).



Le médecin est le « **dépositaire** » du secret (Art 226-13 du Code Pénal), pas le propriétaire. Il ne peut en disposer librement.

Par ailleurs, il faut rappeler que le secret existe en expertise, car l'expert ne peut répondre que sur le sujet de sa mission, toute « excursion » dans un domaine non contributif au dossier dont il est saisi tombant sous le coup de l'article 226-13 du code pénal. On peut citer un arrêt de la Cour de cassation, crim., 1^{er} décembre 1999, n° 99-82.067 (n° 7720 PF), « (...) *Aucune violation du secret médical ne saurait résulter de la lecture à l'audience, en*

vertu du pouvoir discrétionnaire du président, du rapport d'un expert désigné pour procéder à des opérations techniques ». D'une manière plus quotidienne, le secret existe également entre confrères si ceux-ci ne concourent pas conjointement à la prise en charge d'un patient.

Il existe toutefois un certain nombre de dérogations, dans l'intérêt du patient ou de la santé publique : elles sont mentionnées dans l'encadré ci-dessous.

- Déclaration de naissance et de décès sont impératives (*Code civil, art 56*).
- Déclarations de maladies vénériennes et de maladies contagieuses (*art R 11 et L 3113-3 du code de santé publique*), également impératives.
- Déclaration d'accident de travail et de maladies professionnelles (*loi du 30 Octobre 1946*), dans l'intérêt du patient et de la santé publique (*Art L 461 Code de sécurité sociale*) ou d'indemnisation du SIDA (*Art L 3122-2 du Code de santé publique*).
- Le caractère obligatoire de la déclaration concernant l'alcoolisme public (*Loi du 15 Avril 1954*) a été abrogé depuis la loi du 3 Avril 1958.
- Déclaration nominative obligatoire de la suspicion de Creutzfeldt Jacob (*décret du 19-09-1996*).
- Déclaration facultative de toxicomanie à la DDASS (*art 355-18 Code de santé publique*).
- Certificats établis par un psychiatre dans le cadre de l'hospitalisation psychiatrique d'office (*art 3212-1 et 3213-3 du Code de Santé Publique*).
- Certificats médicaux concernant l'état de santé mentale d'un sujet ou son « *affaiblissement lié à l'âge* » face à l'expression de sa volonté (*art 490 du Code Civil*) (*personnes dites « vulnérables »*).
- Les cas de maltraitance « *peuvent* » être signalés au Procureur de la République avec l'accord de la victime. (*Art 226-14 Code Pénal*). Cette formulation est donc étonnamment non contraignante.
- Même « *possibilité* » non contraignante concernant le signalement des patients jugés dangereux détenant une arme (*Article 226-14 du code pénal, à l'initiative de la loi 2003-239 du 18 Mars 2003*).
- Dans des cas graves, l'article 35 du code de déontologie médicale prévoit qu'« *un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite* ».
- La communication aux ayant droits du dossier d'un patient décédé, sous conditions.
- La mise en commun d'informations à caractère secret ne se conçoit que dans l'intérêt du patient dans le cadre du bénéfice qu'il peut en tirer relativement au diagnostic et au traitement de sa pathologie.
- Si la victime est un « *mineur* » « *ou une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge, ou de son état physique ou psychique* », l'article 44 du Code de Déontologie Médicale précise que le médecin « *doit sauf circonstances particulières qu'il estime en conscience, alerter les autorités judiciaires médicales ou administratives* ». Cette simple faculté de dénonciation - sans obligation absolue là non plus - se protège certes derrière la notion de respect du secret mais risque fort d'apparaître comme une coupable négligence voire une complicité de sévices (*art 434-3 Code Pénal*) et de ce fait de tomber sous le coup de la non assistance à personne en danger. Il y a donc lieu dans ces circonstances d'être particulièrement circonspect. (« *160 Questions en responsabilité médicale* », 2010, Masson Ed).



Le médecin poursuivi doit tout naturellement pouvoir évoquer les éléments du dossier pour se défendre d'une accusation portée à son encontre et concernant son activité médicale.

Enfin, huit situations dérogatoires, non pas légales mais jurisprudentielles, issues de la Cour de Cassation, mais il convient de rappeler que, contrairement au principe de la *Class action* aux USA, ces décisions n'ont pas de valeur normatives et qu'elles ne s'appliquent formellement qu'aux dossiers précis qui les a vu naître, sans pouvoir procéder à une extrapolation hasardeuse) :

1. Révélation de l'état mental altéré du rédacteur décédé d'un testament contesté (on doit être « *sain de corps et d'esprit* » pour rédiger un testament) (CC 26/05/1964), et Cour de cassation, 1^{re} civ., 22 mai 2002, n° 00-16.305 (n° 707 FS-P+B) : « **Aux termes de l'art. 901 c. civ., pour faire une donation il faut être sain d'esprit ; par l'effet de cette disposition qui vaut autorisation au sens de l'art. 226-14 c. pén., le professionnel est déchargé de son obligation au secret relativement aux faits dont il a eu connaissance dans l'exercice de sa profession ; la finalité du secret professionnel étant la protection du non-professionnel qui les a confiés, leur révélation peut être faite non seulement à ce dernier mais également aux personnes ayant un intérêt légitime à faire valoir cette protection** ».
2. Le secret médical n'est pas opposable au patient lui-même : une caisse de sécurité sociale ne peut refuser la communication d'un dossier à un médecin expert judiciaire (CC 28/01/1966).
3. Un médecin dupé pour la rédaction d'un certificat médical peut expliquer les circonstances de son erreur, car « le trompeur n'a aucun droit au respect du prétendu secret, né de sa simulation frauduleuse » (CC, 20/12/1967).
4. En matière criminelle, le secret médical ne fait pas obstacle à la saisie d'un dossier médical par un juge d'instruction en présence d'un membre du conseil de l'ordre (Cour de cassation, 24/04/1969).
5. « Les juridictions pénales ont le droit de donner mission aux experts judiciaires par elles commis de prendre connaissance des documents médicaux de l'hôpital » (CC 20/01/1976).
6. Le secret peut être partagé entre deux médecins en médecine collective (CC, 28/10/1970).
7. Le médecin du travail a qualité pour signaler à l'employeur des troubles de santé d'un salarié, sans toutefois en indiquer le diagnostic (CC 06/06/1972).
8. Le patient dans un procès civil, a le droit de produire un certificat médical le concernant car le secret médical ne peut lui être opposé lorsque la détermination de ses droits dépend des renseignements fournis (CC 01/03/1972).

(*ipsi*)

Quant à la difficile question du secret vis-à-vis de la séropositivité au VIH, elle est marquée par le fait qu'il n'existe pas, même pour cette pathologie si grave, de dérogation au principe du secret vis-à-vis du conjoint, bien que cette situation soit en opposition avec la déclaration obligatoire de la syphilis...

On ne peut conclure cet article sans citer l'arrêt de la Cour de Cassation (1^{re} Ch. civ.), daté du 14 décembre 1999, dans l'affaire « *Société Les éditions Plon et ac/ Consorts Mitterrand* » : « *Il ne peut être reproché à une Cour d'appel d'avoir condamné une société d'édition, éditeur de l'ouvrage intitulé « Le Grand Secret » dont Claude Gubler est l'auteur, à verser des dommages et intérêts aux consorts Mitterrand, et d'avoir confirmé la mesure d'interdiction de diffusion du livre pour violation du secret médical, dès lors que la Cour d'appel a retenu que toutes les informations publiées avaient été recueillies par M. Gubler à l'occasion de son activité de médecin personnel de François Mitterrand, de sorte qu'elles relevaient du secret médical - pussent-elles constituer, en outre, une atteinte au respect dû à la vie privée. Ayant constaté que la violation du secret médical était établie par un jugement pénal, les juges du second degré (*), qui ont retenu que l'exercice de la liberté d'expression pouvait donner lieu à certaines restrictions, notamment pour la protection des droits d'autrui, ont légalement justifié leur décision en décidant, souverainement, que la cessation de la diffusion de l'ouvrage était seule de nature à mettre fin à l'infraction pénale et au préjudice subi, qu'ils ont souverainement évalué* ».

On voit donc que cette question est bien compliquée et qu'elle relève beaucoup plus de la contrainte que du privilège... Complications, interdictions, obligations, longues listes, et en fait esprit du processus plus que liste limitative, déterminent la façon d'aborder cette question difficile et complexe, parfois dangereuse, et qui relève d'une logique et d'un principe plus que d'une énumération.

CONCLUSION

La notion de secret médical concerne de très nombreux aspects, théoriques ou pratiques. Certains peuvent poser des problèmes pratiques réels, notamment face à un juge d'instruction ou un officier de police judiciaire. Rien ni personne ne peut relever le médecin de son obligation de respect du secret face à son patient. Sa violation fait courir à son auteur une peine de 15 000 € d'amende et un an d'emprisonnement (article 226-13 du Code pénal), ainsi que des sanctions ordinales. Le champ d'application est simple à définir (« vu, entendu ou compris », dans le cadre de l'activité professionnelle ou du fait du statut professionnel), et les possibilités de dérogations sont finalement relativement nombreuses. Sur ce sujet délicat, il est prudent, en cas de doute, de demander l'avis du Conseil de l'Ordre. ■

(*) : magistrats de la Cour d'appel.

Les auteurs ne sauraient être tenus responsables d'une quelconque conséquence dommageable relative à l'application du contenu de cet article.

Brèves ● ● ●

Catherine Sanfourche, Paris

DPC : retour à la loi Bachelot

Un nouveau projet de décret sur le DPC, qui revient au schéma prévu par la loi Bachelot, réanime l'animosité des médecins libéraux. Le texte prévoit en effet l'abandon du conseil national du DPC - très contesté - au profit d'un unique organisme gestionnaire (OGDPC) qui prendrait la forme d'un GIP constitué entre l'Etat et l'Assurance maladie, et doté d'un conseil de gestion, d'un comité paritaire et d'un conseil de surveillance. Or, les professionnels de santé libéraux sont exclus du conseil de gestion, organe décisionnaire uniquement composé de cinq représentants de l'Etat et autant de l'Assurance maladie.

Ce projet de décret prévoit quatre sources de financement du DPC : une contribution annuelle de l'Assurance maladie fixée par le directeur de l'UNCAM, une dotation de l'Etat dans le cadre de la modernisation des soins, « des contributions volontaires d'organismes publics ou privés (sauf les

établissements de santé) et « une fraction du produit d'une contribution de l'industrie pharmaceutique ». Autrement dit, une nouvelle « taxe » pour la FMC qui ne fait pas l'affaire des laboratoires. ■

Dépenses d'assurance maladie : + 1,9 % à fin juin

A la fin juin, les dépenses remboursées par le régime général dans le champ de l'ONDAM sur les douze derniers mois marquent une augmentation de 1,9 % contre 2, % le mois précédent. Les dépenses de soins de ville augmentent de 2,7 % (comme en mai). Les chiffres du premier semestre 2011 font apparaître une progression des dépenses de 2,7 %, par rapport à la même période de 2010, dont 3,1 % pour les soins de ville. Les remboursements de soins de spécialistes progressent de 3,5 %, tandis que ceux des généralistes restent particulièrement dynamiques (+ 6,7 % après + 7,2 % en

mai), sous l'action conjuguée de la revalorisation du C à 23 euros et de l'épisode épidémique de début d'année 2011. L'évolution de la progression des remboursements de produits de santé reste très modérée (+ 2 %), en particulier celle des médicaments délivrés en ville limitée à + 0,7 % sur les six premiers mois de l'année. ■

Plainte ordinaire contre le Dr Bonnemaïson

En déclarant publiquement avoir agi seul, hors de toute collégialité, et avoir délibérément fait mourir plusieurs personnes âgées par injection létale, le praticien a enfreint les dispositions de la loi Léonetti et les articles 37 et 38 du Code de déontologie médicale. En conséquence, le Conseil national de l'ordre des médecins porte plainte contre le Dr Bonnemaïson devant la juridiction disciplinaire de 1^{re} instance, et demande la délocalisation devant une autre Chambre que celle d'Aquitaine. ■

La loi Fourcade revue et corrigée par le Conseil Constitutionnel > Catherine Sanfourche

Le Parlement a adopté le 13 juillet dernier la loi Fourcade modifiant la loi HPST. Mais sur les 65 articles initiaux, il n'en subsiste plus que 39 dans la version promulguée le 10 août, le Conseil Constitutionnel en ayant censuré 26, certaines de ces censures ont provoqué de vives réactions. Ainsi, les syndicats médicaux ont-ils dénoncé l'annulation des mesures concernant la responsabilité civile professionnelle (RCP), dont un dispositif de mutualisation des risques pour les sinistres lourds supérieurs à 8 millions d'euros, et qui devait être applicable le 1^{er} janvier prochain. Xavier Bertrand a fustigé les députés socialistes qui avaient saisi le Conseil Constitutionnel, et promis que la réforme de la RCP serait mise en oeuvre en janvier 2012 comme prévu. Les mesures censurées devraient être reprises dans le PLFSS, et pourraient donc s'appliquer dès le début de l'année prochaine.

Les « Sages » ont également annulé l'article 22 relatif aux réseaux de soins mutualistes. Les restrictions apportées par les parlementaires à leur mise en place avaient fortement déplu à la Mutualité, et l'Unocam a réagi en désertant les négociations conventionnelles. La disparition totale de l'article a alarmé les syndicats

médicaux. Non qu'ils soient des fervents partisans de ces réseaux mutualistes, mais ils craignaient que l'application du secteur optionnel soit de ce fait reporté sine die. Ils ont été confirmés dans leur crainte depuis, puisqu'en réaction à l'augmentation de la taxe sur les contrats responsables, les organismes complémentaires ont décidé de ne pas reprendre les négociations sur ce nouveau secteur conventionnel. Là encore, ils en appellent à Xavier Bertrand pour intervenir, et aux mutuelles pour « faire preuve de responsabilité ».

Il reste cependant quelques motifs de satisfaction dans la loi Fourcade pour les médecins libéraux : la création du SISA, un statut adapté à l'exercice regroupé, l'annulation de l'obligation de déclaration de congés à l'Ordre, comme la disparition des pénalités prévues par le contrat santé solidarité, et qui menaçaient les médecins des zones dites surdotées refusant d'aller aider ponctuellement leurs confrères des zones déficitaires. Enfin, l'un des articles relatifs aux ARS inscrit dans la Loi la non opposabilité des Sros ambulatoires aux médecins libéraux, comme ils le souhaitent. ■



MÉDICAMENT : LA FRANCE À L'HEURE DU *SUNSHINE ACT*

● ● ● Catherine Sanfourche, Paris

T

ransparence et encadrement sont les mots clés du « projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé » examiné en première lecture par l'Assemblée nationale le 27 septembre.

C'est un véritable « *Sunshine Act* » à la française qu'établit le projet de loi. Désormais, tous les membres des commissions siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, ainsi que des agences et des organismes publics devront remplir obligatoirement une déclaration d'intérêt, au moyen d'un formulaire unique, dont le contenu sera précisé par décret.

Dans un premier temps, ces déclarations seront rendues publiques sur les sites Internet de chaque organisme, mais à terme, sur un site unique, selon les vœux du gouvernement. Toute convention conclue entre les laboratoires et des professionnels de santé, des associations de professionnels ou de patients, des étudiants en médecine, des établissements de santé, des fondations, des organes de presse spécialisée, des sociétés savantes fera l'objet d'une déclaration des avantages monétaires ou en nature procurés, directement ou indirectement, par les entreprises. Le seuil de déclaration des avantages accordés par l'industrie pharmaceutique aux médecins pourrait être fixé –par voie réglementaire– à 100 euros par an et par praticien.

L'AFSSPS devient l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et continuera d'évaluer les bénéfices et les risques des produits. Mais l'accent est mis sur la surveillance des risques durant le cycle de vie de ces produits et la réévaluation périodique des bénéfices et des risques. La Commission de transparence pourrait changer de nom, le SMR et de l'ASMR pourraient être réformés par voie d'amendement gouvernemental ou parlementaire, qui introduirait, notamment, des notions d'intérêt thérapeutique et de prise en charge par la collectivité. La future ANSM pourra prendre des sanctions administratives à l'encontre d'une entreprise en cas de non respect de certaines obligations, en particulier le non respect du délai de production d'étude post-AMM et l'absence de déclaration d'un effet indésirable.

La réorganisation du système de pharmacovigilance est renvoyée à des textes réglementaires, mais le projet de loi envisage la possibilité de déclarations faite directement à l'ANSM, sans passer par les centres régionaux, y compris par les patients. Les études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie seraient regroupées au sein d'un GIP « Etudes de santé publique ».

La prescription hors AMM est strictement encadrée, et ne sera autorisée que dans deux cas : soit le produit a fait l'objet d'une « recommandation temporaire d'utilisation » (RTU) par l'ANSM, soit le médecin la juge indispensable pour stabiliser ou améliorer l'état de son patient. Si le médicament prescrit hors AMM ne fait pas l'objet d'une RTU, il n'est pas remboursé par l'Assurance maladie. Les RTU sont décidées après information du laboratoire concerné, et sont assorties d'un suivi des patients par le laboratoire. Les conventions passées par les firmes pharmaceutiques avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) pourront contenir un engagement de l'industriel à limiter l'usage constaté d'un produit hors AMM si cet usage ne repose sur aucune recommandation émanant des autorités sanitaires. Tout manquement peut valoir au laboratoire une pénalité pouvant aller jusqu'à 10 % de son chiffre d'affaire annuel.

Conséquence naturelle de cet encadrement de la prescription, l'information faite par l'industrie auprès des médecins est placée sous haute surveillance. La publicité sera désormais soumise à un contrôle *a priori* par l'ANSM. Quant à la visite médicale, elle demeure, mais sous certaines conditions. A l'hôpital, les visiteurs médicaux ne pourront plus rencontrer les praticiens que collectivement. La mesure est prise à titre expérimental, et fera l'objet d'un rapport d'évaluation que le gouvernement présentera au Parlement avant le 1^{er} janvier 2013. Avec ou sans aménagements, cette visite médicale collective pourrait alors être pérennisée à l'hôpital, et éventuellement adaptée à la médecine de ville. ■

UNE CONVENTION SANS MOYENS

Catherine Sanfourche, Paris

Les moyens mis en œuvre pour l'application de la nouvelle convention sont jugés très insuffisants par les médecins libéraux. Mais l'introduction d'une diversification des modes de rémunération dans la nouvelle convention marque une ouverture qui a manifestement convaincu les trois principaux syndicats d'apposer leur signature. Même s'ils jugent les moyens mis en œuvre très insuffisants.

« C'est un tournant majeur que nous organisons avec les syndicats qui représentent plus de 70 % des médecins libéraux. Cette convention très légitime consacre l'engagement des praticiens à favoriser la qualité de la pratique et à moderniser leur rémunération. » C'est par cette déclaration en forme de satisfecit que le directeur de l'UNCAM, Frédéric van Rookeghem a salué la signature de la convention, le 26 juillet dernier, par la CSMF, le SML et MG France. Ce paraphe marque à lui seul un « tournant majeur », puisque c'est la première fois que trois centrales signent le même jour une convention ! On remarque l'opposition de la FMF.

L'innovation majeure est sans conteste l'introduction du paiement à la performance, version 2011 -et surtout conventionnelle- du CAPI, largement inspiré du « pay for performance » anglais, communément appelé « P4P », le principe en est d'inciter financièrement les médecins à respecter les recommandations en vigueur, l'objectif étant l'amélioration de la qualité des soins et, accessoirement, une meilleure efficacité du système. Le nouveau dispositif prévoit une rémunération calculée sur la base de 29 indicateurs dotés de 1 300 points au total (pour une clientèle de 800 patients), chaque point valant 7 euros. Ainsi, un médecin traitant qui réaliserait le « grand chelem » en atteignant les objectifs définis pour tous les indicateurs percevrait une prime de 9 100 euros pour un an, soit 11,40 euros par patients. Les indicateurs concernent l'organisation du cabinet et la qualité du service d'une part, et d'autre part la qualité de la pratique médicale. Les indicateurs relatifs à l'organisation du cabinet et à la qualité du service concernent d'ores et déjà tous les médecins libéraux, généralistes et spécialistes, qui souhaiteront choisir cette option conventionnelle. En revanche, les indicateurs relatifs à la qualité de la pratique médicale ne concernent pour l'instant que les généralistes. Mais cette option conventionnelle « a cependant vocation à s'étendre à toutes les spécialités par avenants afin de prendre en compte la spécificité de pratique des différentes spécialités cliniques et techniques et d'adapter les indicateurs susceptibles d'être retenus ainsi que les modalités de calcul », précise le texte de la convention.

Deux sujets étaient considérés par les syndicats médicaux comme des préalables à une signature d'une convention : l'ASV et le secteur optionnel. La première est maintenue, et l'assurance maladie continuera de prendre en charge les deux tiers des cotisations des

médecins en secteur 1, mais jusqu'à quand ? Reste que les médecins vont devoir payer plus pour une retraite moins importante. Quant au secteur optionnel, le voilà inscrit dans la convention ! Ce n'est pas rien, mais c'est à peu près tout, puisque le texte conventionnel ne fait que reprendre les modalités du dispositif telles qu'elles avaient été actées dans le protocole d'accord signé fin 2009. Il n'est accessible qu'aux seuls praticiens chirurgiens, anesthésistes réanimateurs et gynécologues obstétriciens de secteur 2, qui s'engageront à pratiquer 30 % de leurs actes au tarif opposable et à limiter leurs dépassements à 50 % de la base de remboursement de l'acte. Il sera mis en place pour trois ans au bout desquels il fera l'objet d'une évaluation. Un avenant devait intervenir avant le 30 septembre au plus tard pour la mise en place de ce nouveau secteur. Mais on ne sait à ce jour quand il deviendra effectif. En effet, déjà passablement fâchée par les restrictions apportées à la mise en place de réseaux de soins mutualistes dans la loi Fourcade, l'UNOCAM - qui réunit l'ensemble des organismes d'assurance complémentaire santé - a décidé de boycotter les négociations sur le secteur optionnel après la hausse de la taxe sur les contrats responsables décidée par le gouvernement. Or, le secteur optionnel ne peut exister sans l'engagement des complémentaires à garantir la prise en charge de ce secteur pour leurs assurés.

Au chapitre des revalorisations, les nouveautés se font rares. Les généralistes auront la possibilité de coter à 50 % les frottis comme un acte technique en plus de la consultation, et 2 V la nouvelle « visite longue et complexe » (VL) chez le patient Alzheimer. Trois spécialités cliniques bénéficient de revalorisations : les dermatologues, avec une consultation de dépistage des cancers cutanés à 46 euros, les pédiatres, avec une revalorisation à 38 euros des consultations obligatoires longues et complexes, et la création de la consultation du nouveau-né entre la sortie de la maternité et la 28^e semaine (38 euros), et les psychiatres, qui voient leur lettre-clé (Cnpsy) passer de 34,30 euros à 37 euros. Et c'est tout, les autres spécialités devant se satisfaire d'une évolution de la CCAM technique et de l'élaboration de la CCAM clinique, toutes deux prévues pour 2012.

Même les trois signataires, la CSMF, le SML et MG France, regrettent que les moyens mis sur la table pour la mise en œuvre de cette convention soient très insuffisants. ■



● ● ● ARTHRUM HCS® : UNE INNOVATION GALÉNIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE DOULOUREUSE

Laboratoire LCA Pharmaceutical, juin 2011

Le laboratoire LCA Pharmaceutical a mis au point une nouvelle formule de traitement par injection des articulations douloureuses, dont l'originalité est d'associer hyaluronate de sodium et chondroïtine-sulfate dans la même seringue. Cette préparation viscoélastique transparente et homogène permet donc d'agir à la fois en lubrifiant l'articulation grâce à l'acide hyaluronique, et en contribuant à l'hydratation du cartilage et à la chondro protection, par l'action du chondroïtine-sulfate.

Biologiquement similaire au liquide synovial humain, Arthrum HCS® participe aux fonctions de protection du cartilage, de réduction des charges et des contraintes au niveau articulaire, et de protection de la membrane synoviale avec masquage des récepteurs de la douleur. Il participe enfin à une réduction de la douleur et à une amélioration de la mobilité. Tous les types d'arthrose constituent des indications thérapeutiques variables, en particulier la gonarthrose. Le produit est disponible en conditionnement de 1 seringue et en conditionnement de 3 seringues prêtes à l'emploi. Le traitement est de 3 injections intra-articulaires, à une semaine d'intervalle.

LA RUBRIQUE "INDUSTRIE : DERNIÈRES NOUVELLES" A ÉTÉ RÉALISÉE PAR LE DR MICHEL BODIN, PARIS



FORMATION À L'HYPNOSE EN RHUMATOLOGIE

19 et 20 novembre 2011 • 10 et 11 décembre 2011 • 7 et 8 janvier 2012

Service de Rhumatologie du Pr Bourgeois (Hôp. Pitié, Paris) - Salle de staff, 9h-17h le samedi et 9h-16h le dimanche. Petit-déjeuner et repas du midi sur place.

Le prix est de 250 € à l'ordre de la F.F.R. (Fédération Française de Rhumatologie), chèque à envoyer au Dr Yannick HESBERT – Trésorier de la F.F.R. - 28 Grande rue du Port – 45110 Châteauneuf-sur-Loire.