

FMC

- Lymphomes et pathologies rhumatologiques
- Ostéoporose et dosages phosphocalciques
- La Joconde : mystère ou réalité
- Histoire de la polyarthrite rhumatoïde

SOCIO-PRO

- Règlement arbitral : terrain miné
- DPC : l'étatisation de la formation se confirme



JURIDIQUE

Une imperfection technique létale

IMAGERIE

Cas clinique

Dernières nouvelles de l'industrie

Le RhumatologueRevue de la Fédération Française
de Rhumatologie**Directeur de la Publication**

Renaud Samakh

Rédacteur en chefDr José Carbonnier
Adjointe Dr Valérie Briole**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 Martine Dellus,
Dr Gérard Duverneuil,
Dr Jean-Claude Gardiol, Dr Jean le Gallo
Dr Benoît Loze, Dr Pierre Monod,
Dr Philippe Pizzuti, Dr Yves d'Omezon,
Dr Olivier Rossignol, Dr Eric Senbel**Comité de lecture**Dr Henri Lellouche,
† Dr Marie-Hélène Mizony,
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,
Dr Blandine Gerbay,**Edition, Publicité et abonnements**Régifax
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

ImpressionGRAFICAS JOMAGAR, S. L.
P. I. Arroyomolinos-Calle D, Nave 16
Mostoles 28938, Madrid, Espagne

Tarif abonnement : 1 an : 40 €

Trimestriel réservé au corps médical

Tirage : 3 800 exemplaires

**ÉDITORIAL**

OLIVIER ROSSIGNOL

Marie-Hélène

Marie-Hélène c'était un mec, un vrai... pas au physique, bien sûr : silhouette élancée, allure sportive, coiffure à la garçonne ou à la Jeanne d'Arc selon les saisons, élégance discrète et un charme qui n'était pas pour rien dans ses talents diplomatiques. Mais un caractère qui ne s'en laissait pas conter. Quand nous l'avions élue vice-présidente de la Fédération, elle nous avait prévenus que ce n'était pas pour faire de la figuration, mais pour agir. Capable de défendre avec véhémence son point de vue, d'être seule contre tous dans le débat ne l'empêchait pas de rester ferme sur ses positions, jusqu'à ce qu'un éclair malicieux au coin de son regard nous fasse comprendre qu'elle « poussait le bouchon » exprès, pour tester les certitudes des autres débatteurs. Mais une fois le consensus atteint, on était sûrs qu'elle défendrait la position choisie : pas du genre, comme certains, à vous sourire par devant pour mieux vous décocher des coups de pied dans le ventre à peine le dos tourné. La loyauté est une vertu rare et précieuse, et quand elle s'exerce envers tous, c'est la base de la confiance. Tout le monde avait confiance en Marie-Hélène, apôtre du rapprochement et de l'unité de la Rhumatologie, car chacun savait que son point de vue serait respecté, exposé avec objectivité avec toujours en ligne de mire la recherche d'un consensus. Comme chacun d'entre nous, Marie-Hélène était une hyperactive, aux multiples casquettes associatives, syndicales et professionnelles, sans parler de son activité à la fois libérale et à l'Hôpital d'Aurillac, et d'une vie familiale bien remplie. Est-elle morte du burn out qui nous guette tous plus ou moins, endormie au volant quelques jours avant Noël après une énième journée de congrès qui aurait épuisé n'importe qui ? Elle s'était dépensée sans compter pour le rapprochement de la Fédération avec les autres instances professionnelles, et l'évolution favorable de la situation était largement son œuvre. L'image que nous garderons d'elle, c'est ce regard malicieux, ce demi-sourire en coin, et cette voix avec un rien d'intonation nasillarde qui nous dit encore avec son humour sous-jacent : « Et maintenant, on fait quoi ? ».



Maintenant, on continue sur la même voie, mais un mois après que tu es partie, c'est encore plus dur de te dire combien tu nous manques. ■

	Formation Médicale Continue	
	Lymphomes et pathologies rhumatologiques Edouard Pertuiset	8
	Histoire de la polyarthrite rhumatoïde Gilbert Guiraud	14
	Cas clinique autour d'anomalie des dosages phosphocalciques de base demandés devant une osteoporose Catherine Cormier	18
	La lettre de la SOFOC - n° 1 / 2010	23
	La Joconde : mystère ou réalité Frank Simon	27
	Le coin de l'imagerie	
	Cas clinique David Petrover	31
	Rubrique juridique	
	Une imperfection technique létale Benjamin Attali	33
	Informations Socio-Professionnelles	
	En direct de la Fédération des Médecins Spécialistes de France Djamel Dib	35
	Règlement arbitral : Bertrand Fragonard avance en terrain miné Catherine Sanfourche	36
	DPC : l'étatisation de la formation se confirme Catherine Sanfourche	37
	Brèves Catherine Sanfourche	38
	Industrie	
	Dernières nouvelles Michel Bodin	40



LYMPHOMES ET PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES

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

L

es lymphomes malins constituent une préoccupation pour le rhumatologue, dans la mesure où leur fréquence est augmentée au cours de plusieurs pathologies inflammatoires : syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde. La physiopathologie de ces lymphomes est d'un intérêt particulier. Le rôle éventuel de certains traitements a encore stimulé l'intérêt pour ce sujet, tout particulièrement l'utilisation des anti-TNF α au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

LES LYMPHOMES MALINS

Les lymphomes constituent la pathologie hématologique maligne la plus fréquente et l'incidence des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) augmente depuis vingt ans sans que la raison en soit connue [1]. Leur physiopathologie implique fréquemment des mutations sur des gènes (ou leurs promoteurs) impliqués dans les phénomènes de survie et d'apoptose cellulaire, dans la régulation du cycle cellulaire et dans la régulation du signal cellulaire et de la transcription [2].

Facteurs étiologiques des lymphomes

Si la plupart des lymphomes n'ont pas d'étiologie retrouvée, des agents infectieux jouent un rôle majeur dans certains cas : *Helicobacter pylori* dans les lymphomes MALT de l'estomac, le virus Epstein-Barr (EBV) dans les lymphomes de Burkitt et ceux des immunodéprimés, HTLV-1 dans certains lymphomes T. Les déficits immunitaires innés et acquis, qu'il s'agisse du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs, favorisent les lymphomes. Il est classique de reconnaître que certaines pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires sont associées à un risque accru de lymphome, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Nouvelle classification des lymphomes de l'OMS-2008

La classification actuelle inclut toutes les proliférations clonales des cellules matures de la lignée B, T ou NK [2]. Ces proliférations reproduisent les différents stades de la différenciation normale de ces lignées cellulaires, l'origine du clone anormal pouvant se situer à un stade quelconque de cette différenciation. Cette nouvelle classification permet d'identifier un ensemble de néoplasies ayant des caractéristiques homogènes. On distingue 4 grands groupes : les néoplasies des cellules B matures, les néoplasies des cellules T ou NK matures, les lymphomes Hodgkiniens et les syndromes

lymphoprolifératifs des transplantés d'organes. Parmi les néoplasies des cellules B matures, sont inclus les leucémies chroniques, la macroglobulinémie de Waldenström et le myélome multiple. Parmi les LNH de type B, les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les plus fréquents (35 % des LNH) et constituent le prototype du lymphome agressif ou de haute malignité. Les lymphomes folliculaires B (25 % des cas) constituent le prototype du lymphome indolent ou de faible malignité.

Les lymphomes MALT

Les lymphomes MALT (lymphomes associés aux tissus lymphoïdes des muqueuses) font partie des lymphomes de la zone marginale qui sont des lymphomes B comprenant aussi les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale et les lymphomes spléniques à lymphocytes villeux [1]. Ils faisaient partie des lymphomes méditerranéens et des pseudolymphomes. Ce sont des lymphomes de bas grade dont l'origine se situe dans un des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses, le plus souvent les muqueuses digestives ou pulmonaires. D'abord localisés, ils peuvent disséminer au sein du même organe ou vers d'autres sites, notamment d'autres muqueuses. Ils sont très fréquemment associés à des anomalies cytogénétiques qui varient selon le siège : il s'agit de translocations qui entraînent une dérégulation de diverses protéines « oncogènes », comme par exemple BCL10 ou MALT1 qui jouent un rôle dans la voie NF κ B des lymphocytes.

Diagnostic et bilan d'extension des lymphomes

Les lymphomes se présentent sous la forme d'un syndrome tumoral ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire pouvant ou non s'accompagner de signes généraux cliniques et/ou d'un syndrome inflammatoire biologique. Leur diagnostic repose avant tout sur la biopsie du ganglion ou du site extra-ganglionnaire avec une analyse histologique, un typage immuno-histochimique et parfois une analyse cytogénétique ou moléculaire. Le bilan d'extension fait appel à la TDM tho-

raco-abdomino-pelviennne, à la biopsie ostéomédullaire mais peut aussi nécessiter la recherche d'une localisation ORL, digestive ou méningée. Le TEP scan a une place très importante dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Leur pronostic dépend du type « histologique », du stade d'extension, du volume tumoral et de certains paramètres biologiques comme l'albuminémie, les LDH ou la bêta-2-microglobuline sérique.

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Prévalence des lymphomes

Dans les études les plus anciennes, le risque relatif (RR) de LNH au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (SGS-I) avait été estimé entre 14 et 44 [3]. Dans des études plus récentes, le RR a été estimé entre 6,1 et 6,5 [4, 5]. Dans une étude suédoise [6], le SIR (nombre de cas observés par rapport au nombre de cas attendus dans la population générale) des LNH chez les SGS-I répondant aux critères internationaux était de 15,57. Ce risque augmentait avec l'ancienneté du SGS-I : SIR = 6,4 au cours des cinq premières années ; SIR = 11,1 au cours des années 6-10 ; SIR = 20,8 au cours des années 10-15. Dans des centres de références, la fréquence de survenue d'un LNH dans des cohortes de SGS-I suivies à 10 ans a été estimée à 3,9 % à Athènes [7] et à 9,8 % à Londres [8], mais il s'agit là de populations sélectionnées. Les LNH sont responsables d'une surmortalité au cours du SGS-I [7, 9].

Type des lymphomes

Le type de lymphomes peut être précisé grâce à la série actualisée des 536 patients grecs suivis dans le service de Moutsopoulos de 1981 à 2008 [10]. Il a été observé 40 cas de lymphomes et l'ancienneté du SGS-I était de $6,8 \pm 5,9$ ans. Il y avait 39 LNH (et un seul lymphome Hodgkinien) qui étaient de type B dans 38/39 cas (97 %). Leurs caractéristiques sont présentées au **tableau 1**. Il y a une grande majori-

té de lymphomes de la zone marginale (70 % des LNH) avec prédominance des lymphomes MALT extra-ganglionnaires (54 % des LNH) dont les caractéristiques sont la survenue habituelle dans les glandes exocrines touchées par le SGS-I (parotide, puis glandes sous-maxillaires et lacrymales) et le caractère localisé (stade I ou II) dans 76 % des cas. Il y avait deux cas de lymphome MALT du poumon, mais pas de lymphome MALT du tube digestif. Les LNH de la zone marginale surviennent plus précocement que les LNH diffus à grandes cellules B ce qui suggère que certains LNH diffus peuvent provenir de la transformation d'un lymphome de la zone marginale. Pris dans leur ensemble, 75 % de ces lymphomes sont indolents et 25 % sont agressifs.

Facteurs prédictifs des lymphomes

Dans la cohorte de Moutsopoulos [10], l'analyse multivariée retrouve cinq facteurs de risque indépendants de survenue d'un lymphome (**tableau 2**) : neutropénie, cryoglobulinémie, splénomégalie, adénopathies, diminution du C4. Il est notable que dans cette population, seule la lymphopénie constitue un facteur de risque de survenue des LNH diffus à grandes cellules B, ce qui est concordant avec l'étude suédoise de Theander et coll. [6].

Tableau 2.

Facteurs de risque de survenue d'un lymphome au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire : analyse multivariée de la cohorte athénienne [10].

Facteur de risque	OR (IC95%)	Valeur de p
Neutropénie	8,97 (1,10-73,30)	0,04
Cryoglobulinémie	2,91 (1,15-6,44)	0,008
Splénomégalie	3,97 (1,49-10,62)	0,006
Adénopathies	2,62 (1,15-5,94)	0,021
Diminution du C4	3,31 (1,35-8,12)	0,009

Tableau 1.

Caractéristiques cliniques et histologiques de 40 cas de lymphomes développés chez des patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire [10].

	LNH de type MALT	LNH ganglionnaires de la zone marginale	LNH diffus à grandes cellules B	Autres lymphomes*
N	21/40 (52,5 %)	5/40 (12,5%)	7/40 (17,5%)	7/40 (17,5%)
Sexe H/F	1/21	0/5	0/7	0/7
Age (moyenne \pm DS)	50,7 \pm 11,6	48 \pm 9,4	58,4 \pm 15,1	64,1 \pm 8,6
Atteinte ganglionnaire	14 %	100 %	86 %	86 %
Atteinte extra-ganglionnaire †	100 %	20 %	43 %	0 %
Atteinte moelle osseuse	19 %	60 %	14 %	57 %
Stade d'Ann Arbor				
- I-II	76,2 %	20 %	71,4 %	42,9 %
- III-IV	23,8 %	80 %	28,6 %	57,1 %
Signes généraux	9,5 %	20 %	42,9 %	71,4 %
Masse tumorale \geq 7 cm	4,8 %	20 %	0 %	0 %

* Lymphome lympho-plasmocytaire (n = 3), lymphome folliculaire (n = 1), lymphome polymorphe B (n = 1), lymphome T périphérique (n = 1), lymphome Hodgkinien (n = 1).

† Localisations extra-ganglionnaires : glande parotide (n = 14), glandes sous-maxillaires (n = 6), glandes lacrymales (n = 3), poumon (n = 2).



Les auteurs grecs proposent une classification des patients en deux groupes :

- groupe A de faible risque : patients ne présentant aucun des 5 facteurs de risque. Le risque de survenue d'un lymphome au cours du suivi est de 3,6 %.
- groupe B à haut risque : présence d'au moins un des 5 facteurs de risque. Le risque de survenue d'un lymphome au cours du suivi est de 20,6 % (le risque augmentant avec le nombre de facteurs de risque présents).

Il est important de rappeler que la même équipe avait proposé en 2002 [7] les facteurs prédictifs suivants en analyse univariée : hypertrophie parotidienne, splénomégalie, purpura palpable, anti-SSA, anti-SSB, hypocomplémentémie C4. Le modèle de risque faisait alors intervenir la baisse du C4, le purpura et la parotidomégalie. Mais ce système est moins performant que le nouveau vis-à-vis du risque de lymphome dans la population rapportée en 2009 [10].

Physiopathologie

Deux grands types de LNH de type B surviennent avec une fréquence augmentée au cours du SGS-I : les lymphomes de la zone marginale, tout particulièrement les lymphomes MALT, et à un moindre degré les LNH diffus à grandes cellules B. Cette augmentation de fréquence de proliférations monoclonales B est à l'évidence la conséquence de la prolifération polyclonale des lymphocytes B que l'on trouve dans les principales localisations de la maladie, comme en témoignent la fréquence des lymphomes MALT des glandes salivaires et de la parotide et l'absence de lymphome MALT du tube digestif. Un certain nombre de ces lymphomes indolents évolue probablement vers des lymphomes agressifs diffus à grandes cellules B. Les événements oncogènes transformant une prolifération polyclonale en prolifération monoclonale (et éventuellement une forme indolente vers une forme agressive) ne sont pas bien identifiés ici. La survenue d'une cryoglobulinémie de type II avec composant monoclonal est significative d'une expansion monoclonale de lymphocytes B auto-réactifs sécrétant une IgM kappa possédant une activité de facteur rhumatoïde. Il n'est pas démontré que les traitements jouent un rôle dans la survenue de ces lymphomes.

Dans la pratique

Les patients atteints d'un SGS-I doivent faire l'objet d'une surveillance particulière vis-à-vis du risque de LNH quand il existe un ou plusieurs des facteurs de risque identifiés en analyse univariable ou multivariable : hypertrophie parotidienne, purpura par vascularite, splénomégalie, adénopathies, lymphopénie, neutropénie, anticorps anti-SSA ou anti-SSB, baisse du C4, cryoglobulinémie. Il faut se méfier de toute hypertrophie persistante d'une parotide, d'une glande salivaire ou lacrymale, d'un ganglion, mais aussi de toute manifestation pulmonaire atypique à type de syndrome de masse ou d'infiltrats focaux. La biopsie d'une lésion douteuse est indispensable en gardant à l'esprit la fréquence des lymphomes indolents, de diagnostic histologique parfois difficile et dont l'évolution est souvent subaiguë. En effet, l'absence de diagnostic et de traitement peut aboutir à une transformation en lymphome de haute malignité.

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTÉMIQUE

La question des néoplasies au cours du lupus érythémateux systémique (LES) a fait l'objet d'une mise au point en 2009 [11]. Deux vastes études de cohortes de patients atteints de LES, une cohorte suédoise hospitalière de 5 175 patients et une cohorte nord-américaine hospitalière et ambulatoire de 9 547 patients, ont établi l'existence d'une augmentation du risque de LNH au cours du LES : RR allant de 2,86 à 3,64. Le risque de décès par LNH est augmenté au cours du LES avec un SIR de 2,8. Plusieurs études ont montré l'augmentation de fréquence des LNH diffus à grandes cellules B qui représentent plus de la moitié des cas de LNH au cours du LES. Il semble que les localisations extra-ganglionnaires et les stades évolués soient plus fréquents au cours du LES. En revanche, les LNH associés à EBV sont minoritaires au cours du LES. La fréquence des lymphomes Hodgkiniens est aussi augmentée au cours du LES comme le montre la méta-analyse de Bernatsky et coll. [12] : le risque de lymphome Hodgkinien est multiplié par un facteur de 3 à 5,8.

Les facteurs prédictifs d'un lymphome au cours du LES ne sont pas clairement établis. Dans une étude suédoise publiée en 2007 [13], les facteurs de risque de LNH étaient : l'anémie hémolytique, les anticorps anti-phospholipides, les anticorps anti-SSA et le SGS secondaire. Les mécanismes sous-jacents à l'augmentation de fréquence des lymphomes au cours du LES ne sont pas identifiés. Plusieurs données sont en faveur d'un rôle des anomalies précoces du système immunitaire qui surviennent au cours du LES car le sur-risque de lymphome apparaît plus élevé à la phase précoce de la maladie. Comme pour le SGS, le rôle favorisant d'une stimulation chronique des lymphocytes B est évoqué, mais aussi celui d'une sur-expression du TNF- α qui favoriserait la prolifération et la survie des lymphocytes, ainsi que celui d'une diminution de l'IL-10 qui est un inhibiteur de la production du TNF- α [10]. Il existe très peu d'arguments pour évoquer le rôle oncogène d'un facteur infectieux. En revanche, un rôle favorisant des traitements immunosuppresseurs est plus facilement évoqué mais reste discuté. Si dans une étude suédoise, il n'a pas été trouvé d'association entre la survenue d'un LNH et les traitements par cyclophosphamide ou azathioprine, une étude multicentrique a montré une augmentation du risque (multiplié par 3) de lymphome ou de leucémie chez les lupiques traités par cyclophosphamide, mais les deux hémopathies n'étaient pas distinguées [14].

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Le risque de lymphome au cours de la spondylarthrite ankylosante (SPA) était mal connu mais l'arrivée des traitements anti-TNF α a nécessité que ce risque soit précisé. L'étude épidémiologique suédoise [15] ayant pris en compte la période 1964-2000 (avant l'arrivée des anti-TNF), est une étude cas-témoins basée sur l'analyse de 50 615 lymphomes et de 92 928 témoins appariés. Le diagnostic de SPA a été recherché à partir des données d'hospitalisation pour SPA (ce qui sélectionne les formes les plus sévères). L'odds ratio (OR)

de la SPA vis-à-vis des LNH était de 0,8 (IC95 % : 0,4-1,5) traduisant l'absence d'augmentation du risque de LNH dans la SPA. Il a été observé un OR de 1,7 pour les lymphomes Hodgkiniens, mais le nombre de SPA est trop faible pour conclure.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Fréquence des lymphomes

Une majorité des études retrouve une augmentation du risque de lymphome au cours de la PR avec un RR de 2 pour les LNH et de 3 pour les lymphomes Hodgkiniens [3]. Toutefois, il existe une importante hétérogénéité selon les études et l'analyse regroupée de 12 études [5] avait établi un OR de 1,06 (IC95 % : 0,87-1,29), ne montrant donc pas d'augmentation de risque tout au moins pour les LNH. Dans une méta-analyse publiée en 2008, 14 études observationnelles rapportées de 1990 à 2007 ont été retenues pour estimer le SIR : 6 évaluant l'ensemble des lymphomes, 10 les LNH et 8 les lymphomes Hodgkiniens [16]. Une nouvelle étude épidémiologique a été publiée en 2008 et n'a donc pas été incluse dans cette méta-analyse : il s'agit d'une étude suédoise basée sur une population de 42 262 PR hospitalisées de 1980 à 2004 avec analyse des cas de lymphomes survenus après la première hospitalisation [17]. Les résultats de ces deux publications sont présentés au **tableau 3**. Ces résultats confirment que le SIR est d'environ 2 pour les LNH et se situe entre 3 et 4 pour les lymphomes hodgkiniens. Dans l'étude suédoise, il n'existe pas de différence du risque de LNH entre les périodes 1990-1999 et 2000-2004. Dans les études observationnelles, l'incidence des lymphomes au cours de la PR a été estimée entre 92 et 105,9 pour 100 000 [18, 19].

Tableau 3.

Taux standardisé d'incidence (SIR) des lymphomes au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Etude [référence]	Lymphomes non Hodgkiniens SIR	Lymphomes Hodgkien SIR
Méta-analyse, 2008 [16]	1,95 [1,70-2,24]	3,29 [2,56-4,22]
Etude suédoise, 2008 [17]	2,34 [2,07-2,63]	4,05 [2,82-5,63]

Types des lymphomes

La fréquence des différents types de lymphomes survenant au cours de la PR peut être appréciée dans la large étude de Baecklund et coll. [20] qui ont revu l'histologie de 343 cas de lymphomes associés à la PR et diagnostiqués de 1964 à 1995. Le type histologique a été reclassé d'après la classification de l'OMS 2008 et l'ARN d'EBV a été recherché dans les cellules tumorales par hybridation in situ. Les résultats sont exposés au **tableau 4**. Parmi les 306 cas ayant pu être reclassés, les lymphomes B représentent 88 % et les lymphomes Hodgkiniens 7 %. Les LNH diffus à grandes cellules B constituent le type histologique prédominant (58 % des LNH reclassables). A l'inverse, les lymphomes MALT ne

représentent que 1 % des cas. Il n'existe pas d'augmentation de fréquence des lymphomes EBV+ (12 %) par rapport à ce qui était attendu. Une majorité des LNH était de haute malignité. Les 25 cas rapportés par Mariette et coll. en 2002 [21] concernaient des PR traitées par méthotrexate (MTX). Les résultats étaient proches, en dehors de la plus forte proportion de lymphomes Hodgkiniens (28 %). Parmi les 18 LNH, 89 % étaient de type B, EBV était retrouvé dans 17 % des cas et les LNH diffus à grandes cellules B étaient majoritaires (67 % des LNH).

Les LNH associés à la PR sont donc caractérisés par une fréquence plus élevée des LNH diffus à grandes cellules B sans augmentation des LNH EBV+.

Tableau 4.

Types histologiques (classification OMS 2008) et recherche d'EBV dans 343 cas de lymphomes associés à la polyarthrite rhumatoïde [20].

Type du lymphome	N (%)	% EBV+*
Toutes formes	343	12 %
LNH de type B	269 (78 %)	9 %
- diffus à grandes cellules B	165 (48 %)	12 %
- folliculaire grade 1-3	32 (9 %)	0 %
- diffus à petits lymphocytes	17 (5 %)	0 %
- lymphomes MALT	3 (1 %)	0 %
- autres	52 (15 %)	8 %
LNH de type T ou NK	16 (5 %)	13 %
Lymphomes Hodgkiniens	21 (6 %)	47 %
Histologie « non spécifique »**	37 (11 %)	25 %

* recherche effectuée dans 304/343 cas ;

** matériel insuffisant pour permettre une reclassification

Mécanismes de l'augmentation de fréquence des lymphomes

Il n'existe pas d'augmentation du risque de lymphome chez les parents au premier degré des patients atteints de PR permettant a priori d'exclure un facteur génétique [22]. Une étude suédoise rétrospective a montré que le sur-risque de lymphome était associé à une forte activité inflammatoire de la PR [20]. Il s'agit d'une étude cas témoin ayant comparé 378 PR ayant développé un lymphome et 378 PR sans lymphome appariées pour l'âge, le sexe et l'ancienneté de la PR. Il n'existe pas de différence entre les deux populations concernant la présence du facteur rhumatoïde et l'existence ou la nature d'un traitement de fond. Les auteurs ont établi 3 niveaux d'activité de la PR (très forte, intermédiaire à forte, faible à moyenne) d'après les mesures répétées du nombre d'articulations douloureuses et gonflées, de l'évaluation globale du médecin et de la VS. En prenant comme référent le niveau d'activité le plus bas (74 % des témoins), le risque de lymphome était multiplié par 7,7 dans le groupe activité intermédiaire à forte (25 % des témoins) et par 70 dans le groupe à très forte activité (ne représentant que 1 % des témoins). Cette relation activité-lymphome est indépendante du handicap fonctionnel et de l'atteinte structurale.



S'il a été décrit des observations de syndromes lymphoprolifératifs réversibles après arrêt du MTX, des études françaises [21] et américaines [18] ne sont pas en faveur du rôle du MTX dans les lymphomes de la PR. On considère donc actuellement que le sur-risque de lymphome est lié à l'activité inflammatoire de la PR, ce qui peut faire intervenir la stimulation chronique des lymphocytes B avec des phénomènes de sélection oligoclonale et survenue de divers événements oncogènes, mais aussi peut-être une diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes T suppresseurs. L'existence d'un SGS secondaire ne semble pas jouer de rôle. L'augmentation de fréquence des lymphomes Hodgkiniens, plus importante que celle des LNH au cours de la PR, nécessiterait d'être comprise.

Anti-TNF et risque de lymphome

En 2002, Brown et al. [23] rapportaient 26 cas de lymphomes survenant chez des patients traités par étanercept ($n = 18$) ou infliximab ($n = 8$), qui avaient été déclarés à la FDA jusqu'à décembre 2000. Ces lymphomes étaient survenus très précocement après la mise en route de l'anti-TNF et deux cas avaient régressé après l'arrêt de l'anti-TNF. La même publication mentionnait 68 lymphomes potentiellement attribuables à un anti-TNF et rapportés à la FDA entre novembre 2001 et septembre 2002. Depuis lors, une certaine controverse s'est installée, alimentée par la méta-analyse de Bongartz et coll. [24], en faveur d'un risque lié aux anticorps monoclonaux anti-TNF, et par les premières données rassurantes du registre suédois ARTIS [25]. Depuis, 3 nouvelles études permettent d'éclairer cette question : les données américaines rapportées par Wolfe en 2007 [18], les nouvelles données du registre suédois ARTIS publiées en mai 2009 [19] et les données françaises du registre RATIO qui sont publiées en février 2010 [26]. Ces trois études possèdent 3 méthodologies différentes mais comportent un nombre de cas suffisants de lymphomes pour être prises en considération.

L'étude observationnelle américaine de la *National data Bank for Rheumatic Disease* (NDB), actualisée en 2007, couvre la période 1998-2005 et inclut 43 cas de lymphome observés chez 10.815 patients atteints de PR et traités par anti-TNF et 50 cas de lymphomes observés chez 8.747 patients atteints de PR et non traités par anti-TNF [18]. Cette base de données repose sur des questionnaires semestriels adressés aux patients. La population contrôle était celle du registre national américain des cancers SEER. L'incidence des lymphomes calculés sur l'ensemble de la population PR ($n = 19.591$) avec un suivi de 89.710 patients-années était de 105,9 (IC95 % : 86,6-129,5) pour 100.000 patients-années. Le SIR était de 1,8 (IC95 % : 1,5-2,2). Au sein de la population PR, l'OR (après correction pour l'activité de la PR) des anti-TNF pour la survenue d'un lymphome était de 1,0 (IC95 % : 0,6-1,8). L'OR sans correction pour l'activité de la PR était de 1,3 (IC95 % : 0,8-2,1). L'ensemble des analyses statistiques ne trouve pas d'association entre l'utilisation d'un anti-TNF et la survenue d'un lymphome. Il n'y a pas d'augmentation du risque de lymphome dans le groupe anti-TNF par rapport au groupe MTX seul. De même les analyses statistiques spécifiques pour l'infliximab et pour

l'étanercept ne montrent pas d'association entre la prescription de ces molécules et la survenue d'un lymphome.

L'étude d'Askling et coll. [19] est basée sur deux cohortes nationales suédoises de PR, l'une non traitée par anti-TNF et l'autre traitée par anti-TNF qui provient du registre des biothérapies appelé ARTIS qui est un registre exhaustif (tableau 5). L'étude comporte une population contrôle de référence (non atteinte de PR) appariée pour le sexe, l'âge, le lieu de naissance et le statut civil. Le recueil des cas de lymphomes provient de multiples sources exhaustives. Le nombre de cas de lymphomes observés dans chaque population et l'incidence correspondante sont présentés au tableau 5.

Tableau 5.

Anti-TNF et risque de lymphome dans la polyarthrite rhumatoïde : patients et cas du registre suédois ARTIS et de la population de référence [19].

	N	Suivi Patients-années	Lymphome	
			N	Incidence
ARTIS : PR avec anti-TNF	6 604	26 981	26	96 p. 100 000
ARTIS : PR sans anti-TNF	67 743	365 026	336	92 p. 100 000
Population de référence appariée	471 024	3 355 849	1 568	47 p. 100 000

Les comparaisons statistiques ont été faites entre la population PR traitée par anti-TNF et, d'une part la population PR non traitée par anti-TNF, d'autre part la population contrôle. Le RR de chaque comparaison est exposé au tableau 6 pour 3 périodes de mise en route du traitement anti-TNF.

Tableau 6.

Risque relatif (RR) de lymphome dans la polyarthrite rhumatoïde : registre suédois ARTIS et population de référence. Données en fonction de la date de début de l'anti-TNF [19].

Année de début de l'anti-TNF	RR anti-TNF vs population de référence	RR : PR anti-TNF+ vs PR anti-TNF-
1998-2001	3,50 (2,09-5,36)	1,61 (0,96-2,71)
2002-2003	2,09 (0,84-5,16)	1,14 (0,45-2,92)
2004-2006	1,36 (0,33-5,55)	0,55 (0,12-2,52)

Il existe une diminution de l'incidence des lymphomes sous anti-TNF avec le temps : 122 pour 100 000 pour la période 1998-2001, 73 pour 100 000 pour la période 2002-2003, 43 pour 100 000 pour la période 2004-2006. Ceci n'est pas lié à la durée de suivi et est parallèle à la tendance linéaire de diminution de l'activité et de la sévérité de la PR observée chez ces patients de 1998 à 2006. Le RR de lymphome chez les patients traités par anti-TNF diminue avec le temps que ce soit en comparaison avec les PR naïves d'anti-TNF ou avec la population contrôle. Au cours de la période 1998-2001, le RR de lymphomes sous anti-TNF est de 1,61 par rapport aux PR sans anti-TNF mais ce sur-risque disparaît au cours de la période 2002-2003 et le risque diminue au cours de



la période 2004-2006. Au total, il existe globalement un risque augmenté mais non significatif des lymphomes sous anti-TNF qui n'est dû qu'à la période 1998-2001 et disparaît ensuite. Cette particularité pourrait être due à la sévérité de la PR chez les premiers patients ayant bénéficié des anti-TNF. Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les 3 anti-TNF, mais les chiffres ne sont pas fournis dans la publication.

Le registre français RATIO est un registre déclaratif dont les sources sont multiples mais qui n'est pas spécifique de la PR [26]. Sur une période de 3 ans (février 2004-janvier 2007), 38 cas de lymphomes chez des patients traités par anti-TNF ont été recueillis et validés, dont 27 chez des patients atteints de PR. L'analyse cas-témoin porte sur 37 lymphomes (un SGS primaire étant exclu ; 34 % avaient reçu au moins une fois l'étanercept et 84 % avaient reçu au moins une fois un anticorps monoclonal) et 74 témoins appariés qui ont été sélectionnés d'après le pourcentage de prescription de chaque anti-TNF en France pendant cette période (étanercept 51 %, infliximab 31 %, adalimumab 18 %). En analyse multivariée, il existe 2 facteurs prédictifs de la survenue d'un lymphome : une durée de traitement par anti-TNF inférieure à 2 ans (OR = 3,30) et la nature du dernier anti-TNF reçu. En effet, l'OR est de 6,68 (IC95 : 1,90-23,54 ; $p = 0,003$) si l'on compare les anticorps monoclonaux (adalimumab ou infliximab) et le récepteur soluble (étanercept). De même, l'estimation du SIR de lymphome par rapport à la population générale est de 0,9 pour l'étanercept, mais est de 3,7 pour les anticorps monoclonaux. Cette étude conclut à l'absence de risque de lymphome sous étanercept mais à une augmentation du risque sous anticorps monoclonal anti-TNF.

Chacune de ces 3 études peut être l'objet de critiques. Dans l'étude américaine, la principale source de données est constituée par des questionnaires adressés aux patients. L'étude RATIO n'est pas spécifique de la PR et la population contrôle n'est qu'un échantillon témoin sélectionné. L'étude suédoise est certainement la plus robuste mais on peut regretter que les données concernant chaque anti-TNF ne soient pas montrées. Les données de l'étude suédoise sont en faveur du rôle important de l'activité et de la sévérité de la PR dans le risque de lymphome, la mise en route d'un anti-TNF agissant peut-être comme un dernier signal oncogène chez quelques patients ayant une PR très sévère et un état pré-lymphomateux. À l'inverse, il est possible qu'en diminuant efficacement l'activité de la PR, les anti-TNF jouent un rôle protecteur vis-à-vis du risque de lymphome. Quant à la controverse entre anticorps monoclonaux et récepteur soluble, deux études sur trois ne retrouvent pas de différence. Il est peu probable qu'il y ait des biais déclaratifs entre les différents anti-TNF dans RATIO, mais la méthodologie de RATIO est moins performante que celle de l'étude suédoise. La survenue d'un lymphome reste un événement très rare au cours de la PR et les données suédoises des années 2002-2006 sont rassurantes quant au risque actuel. ■

RÉFÉRENCES

1. Delarue R. Lymphomes malins. *Revue Prat* 2008;58:1141-9.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Classification of lymphoid neoplasms : the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-99.
3. Vinceneux P, Grasland A, Pouchot J. Lymphomes et rhumatismes inflammatoires (pp 47-62). In : MF Kahn, T Bardin, O Meyer, P Orcel, F Lioté. L'actualité rhumatologique 2005. Elsevier 2005.
4. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
5. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-38.
6. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
7. Loannidis MJ, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-7.
8. Lazarus MN, Robinson D, Mak V et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2006;45:1012-5.
9. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome : a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262-9.
10. Baimpa E, Dababreh IJ, Voulgarelis M et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine* 2009;88:284-93.
11. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus : what have we learned ? *Best Practice Res Clin Rheumatol* 2009;23:539-47.
12. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma—meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:690-4.
13. Lofstrom B, Backlin C, Sundstrom C et al. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort : a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1627-32.
14. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus : a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74-9.
15. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P et al. Risk of malignant lymphoma in ankylosing spondylitis : a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1184-7.
16. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
17. Hemminki K, Li X, Sundquist K et al. Cancer risk in hospitalized rheumatoid patients. *Rheumatology* 2008;47:698-701.
18. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-9.
19. Askling J, Baecklund E, Granath F et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
20. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
21. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszwajk J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-15.
22. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekblom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003;48:963-70.
23. Brown SL, Greene MH, Gershon SK et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
24. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
25. Askling J, Forell M, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
26. Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF : results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.



HISTOIRE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

● ● ● Dr Gilbert Guiraud

Muret-en-Comminges

L'

histoire d'une maladie additionne deux histoires bien différentes : celle de sa reconnaissance et de sa description, avec tous les aléas de sa désignation par une dénomination reconnue et acceptée et celle de la maladie elle-même, indépendamment de sa reconnaissance « officielle ». La maladie n'a sûrement pas attendu d'être décrite pour exister ! La première histoire sera souvent l'œuvre de cliniciens, l'autre histoire fera plus appel, aujourd'hui, aux paléopathologistes. La PR illustre parfaitement ce double parcours nosographique et historique.

HISTOIRE DE LA RECONNAISSANCE NOSOLOGIQUE DE LA PR

C'est en définitive l'histoire de la construction de son « identité » en tant que maladie rhumatismale originale, avec un parcours plus ou moins difficile pour accéder à un patronyme et donc intégrer la communauté nosologique (*dis-moi ton nom je te dirais qui tu es !*). Il n'y a pas lieu de s'interroger longuement sur la question de savoir si Hippocrate, Arétée de Cappadoce, Soranos, Sydenham ou d'autres médecins ont décrit ou pas la maladie, leur description reste suffisamment floue et imprécise pour être retenue.

De fait, la première description clinique incontestable de la PR est celle d'Auguste-Jacob Landré-Beauvais dans sa thèse, qu'il présenta à Paris le 16 thermidor an VIII de la République Française (3 août 1800). Elève de P. Pinel, futur doyen de la Faculté de Médecine, auteur d'un traité de Sémilogie, Landré-Beauvais, en quelques observations admirables d'authenticité clinique, dont celle de Marguerite Garnier, décrit une polyarthrite qui aujourd'hui encore répondrait précisément aux recommandations cliniques de l'HAS :

« ...fut attaquée de douleurs dans les membres : les articulations des bras, des avant-bras, des poignets, des genoux, des pieds... La malade éprouva d'abord des engourdissements, ensuite des douleurs lancinantes, de la rougeur, de la tuméfaction et de la difficulté à mouvoir ces parties... enfin tous les symptômes cessèrent et il ne resta que de la difformité et du gonflement aux poignets et aux mains ».

A cette présentation clinique, il ajoutait les résultats pertinents de l'autopsie :

« ...le tissu cellulaire sous-cutané très épais et très dense, les capsules articulaires et les ligaments sensiblement épaissis... la plupart des os du carpe se trouvaient réunis par une vraie continuité de substance osseuse ».

Il considéra avec raison qu'il s'agissait d'une nouvelle maladie, ou du moins d'une maladie qui ne devait pas être confondue avec la goutte régulière ni même avec le « rhumatisme ». Il proposa donc, pour tenir compte de ses particularités cliniques de la nommer : **Goutte Asthénique Primitive**. Les patientes étaient en effet « d'une constitution faible et spasmodique » et aucun symptôme n'annonçait la survenue de la maladie, contrairement à la goutte.

Après Landré-Beauvais, tout au long du XIX^{ème} siècle, C. Lasègue, A. Trousseau, J. Cruveilhier, d'autres encore, ajoutèrent une pierre à l'édifice, sans ajouter rien de plus à la description originelle. En 1853, J.M. Charcot soutient sa thèse sur : **Le rhumatisme articulaire chronique***, où il reprend les données cliniques de LB, en donnant une description achevée de la maladie, et en précisant même mieux les déformations si caractéristiques des mains, il en propose une nouvelle dénomination, qu'il sépare bien de la goutte, il nomme même la forme clinique la plus sévère : **Rhumatisme articulaire chronique progressif**. Malheureusement pour lui, il met dans le même sac nosologique ce rhumatisme inflammatoire spécifique avec l'arthrose et les nodosités d'Heberden : « nous n'y voyons que les formes diverses d'une seule et même maladie ».

En France, l'autorité de Charcot gèlera longtemps les entreprises de nomenclature des maladies rhumatismales. C'est ainsi qu'en 1910, Roque et Vidal proposeront comme classement : 1) le rhumatisme chronique déformant progressif, 2) le rhumatisme d'infection (la syphilis, la tuberculose, la gonococcie, la scarlatine) et 3) le rhumatisme chronique d'intoxication, avec entre autre la goutte. Marinesco proposera au même moment une classification à peu près comparable. Ramond, le grand clinicien, en 1929, reprendra à son compte dans ses *Cliniques* la classification de Charcot. Il faut attendre la publication, dans le n° 20 du 11 mars 1931 de la Presse Médicale, de F.Coste, J. Lacapère et J. Forestier

pour enfin y voir plus clair ! La confusion avait assez duré, le moment était venu de séparer en deux grands types les rhumatismes : **les arthrites et les arthroses**. Ce schisme se fondait sur la séparation des caractères cliniques, biologiques et radiologiques des deux protagonistes : la douleur inflammatoire opposée à la douleur mécanique, la vitesse de sédimentation augmentée dans l'arthrite et enfin le modelé arthritique opposé au modelé arthrosique. On n'imagine pas, 80 ans plus tard, combien cette vision essentiellement clinique était révolutionnaire à l'époque. Ce n° 20 signe véritablement l'acte de naissance de la rhumatologie française contemporaine. On parlera dès ce moment-là et jusqu'en 1970, environ, de **Polyarthrite Chronique Evolutive** mais aussi encore de Rhumatisme Chronique Progressif Infectieux.

Bien sûr, au fil du temps, le profil de la maladie ne cessera de se préciser, ainsi que son étio-pathogénie et ses traitements. À la dénomination de PCE succèdera celle de **Polyarthrite rhumatoïde** et ce sous l'influence, sinon de la pression des anglo-américains qui depuis 1859 nommaient, et nomment toujours la maladie *Rheumatoid Arthritis*, c'est Alfred B. Garrod qui lui donna ce nom qui évoque « sa condition inflammatoire ». On parle aujourd'hui aussi de **Maladie rhumatoïde**. Est-ce là son dernier patronyme ? La classification des maladies en général témoigne des limites de tout système taxonomique. La nosologie n'est pas une science définie une fois pour toute, elle évolue au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances, elle reste en perpétuel devenir.

HISTOIRE PROPREMENT-DITE DE LA PR

La maladie est-elle née avec Landré-Beauvais ? S'agit-il d'une maladie récente apparue à la fin du XVIII^{ème} siècle en pleine Révolution Française ? Est-elle donc une complication inattendue de la vaccination jennérienne ou la conséquence d'une inquiétude longtemps maintenue de toute une population ? N'évoque-t-on pas quelquefois une origine psychosomatique de la PR ? Landré-Beauvais lui-même ne suggérerait-il pas, comme rôle déclenchant possible de la maladie, les « *affections tristes de l'âme* » ? La PR serait-elle donc un avatar inattendu de la Terreur ? à cette origine autochtone peu probable d'autres ont opposé à l'inverse une origine étrangère, une PR immigrée en quelque sorte, venue comme la syphilis de

la lointaine Amérique en 1492 dans les soutes peut-être de la Santa Maria ou d'une autre caravelle et que l'on a pas pu refouler aux frontières ! Mais est-il possible de reconstituer aujourd'hui sa traçabilité ? S'il ne s'agit pas d'une maladie récente, peut-on en effet reconstituer son parcours dans le temps et l'espace ? S'il s'agit d'une maladie nouvelle en Europe, importée des Amériques, ça veut dire qu'il existe un vecteur possiblement de type microbien, si au contraire elle est plus ancienne, les facteurs génétiques sont prédominants. L'enquête n'est donc pas anodine.



Rubens - « Les trois grâces » (détail)

Il est probable, si l'on cherche bien, qu'il existe dans la littérature médicale une description de la maladie correspondant à une PR authentique, mais il est impossible de l'affirmer avant celle de Landré-Beauvais. Du grand ancien, Hippocrate, en passant par Arétée de Cappadoce, Galien, Soranos, Paul d'Egine, Sydenham, Heberden, rien qui puisse nous permettre d'être sûr, mais seulement quelquefois une intime conviction, comme la description de François Boissier de Sauvage en 1763, qui parlait à propos de gonflements des articulations des doigts de « rhumatisme noyeux ». On ne peut pas non plus retenir comme indiscutables les observations de Constantin IX Monomaque, celle de Pie II ou celle de Christophe Colomb.

Existe-t-il alors, dans la littérature non médicale, des histoires de douleurs rhumatismales qui apporteraient de l'eau au moulin de la longue historicité de la PR ? On a pensé, un temps, que M^{me} de Sévigné aurait souffert d'un rhumatisme inflammatoire, mais sans en apporter la démonstration. Il s'agit plus vraisemblablement de localisations plurifocales d'arthrose, à part que ses plaintes douloureuses répétées ne soit à mettre sur le compte d'une fibromyalgie ! Scarron souffrait, lui, d'une spondylarthrite ankylosante apparemment bien documentée. Erasme était entre autre goutteux, mais non polyarthritique. Donc pas grand-chose à retenir de ce côté-là.

Et si les peintres, plus observateurs que les écrivains, avaient représenté la maladie ?

Et ce d'autant que les déformations des mains et des poignets si caractéristiques de la maladie ne passent pas inaperçues.

C'est la raison pour laquelle

la polyarthrite rhumatoïde fait l'objet aujourd'hui d'une véritable traque documentaire, à la suite de J. Dequeker et d'Appelboom.



Erasme écrivant - XVI^{ème} siècle - Musée du Louvre (détail)



Les mains de Siebrandus Sixtius

A défaut de ne pouvoir apporter la preuve médicale ou littéraire, peut-on apporter la preuve que la maladie existait bien avant sa première description clinique à partir de représentations picturales ? La légitimité d'une lecture documentaire d'une œuvre à des fins diagnostiques est loin, toutefois, d'être évidente. Il faut en effet tenir compte de l'expression stylistique de l'artiste qui peut modifier comme il l'entend la réalité clinique d'une déformation anatomique. De fins limiers recherchent toujours dans les musées de toute l'Europe le tableau témoin n° 1. Une des trois grâces de Rubens aurait peut-être des MCP et des IPP hypertrophiées, Rubens lui-même souffrit d'un rhumatisme plutôt goutteux, semble-t-il, qu'inflammatoire. Dans le portrait d'Erasmus d'Holbein, on peut s'interroger sur un possible rhumatisme acromélique, que ne confirment pas les autres portraits de l'humaniste. Il y a aussi les portraits de Jordaens (la famille de l'artiste) et de Jan Gossaert (les donateurs). Seule la main de Siebrandus Sixtius (1631) peint par Cornelisz Moeyaert présente des déformations convaincantes, mais le tableau reste très postérieur à 1492 ! Quant à van Eyck il n'aurait représenté que des maladies de Horton aussi bien chez le chanoine van den Paele que chez le cardinal Albergati. L'analyse picturale n'apporte donc pas la démonstration irréfutable que la PR ait pu sévir avant LB. Mais cette voie de recherche reste ouverte.

La PR est-elle aussi vieille que l'homme ? Est-elle apparue en Europe ou aux Amériques ? Pour répondre à ces questions, il faut nous tourner vers la paléopathologie, il n'y a qu'elle, apparemment, qui puisse répondre à l'heure actuelle à ces interrogations. Il y aurait un avant et un après Christophe Colomb. Avant Colomb, les preuves documentées paléopathologiques de PR sont rares dans les territoires dits de l'Ancien Monde, elles seraient beaucoup plus fréquentes dans le Monde Nouveau que découvrent les aventuriers de la Santa Maria. Aucune démonstration pertinente, par exemple, que la PR ait pu sévir dans le monde pharaonique, il existerait par contre de nombreuses observations de PR aux Amériques.

C'est Bruce M. Rotschild, qui le premier décrit des lésions ostéo-articulaires sur des squelettes de différents sites de l'Amérique du Nord, tout à fait compatibles avec le diagnostic de PR. Compte tenu du nombre d'observations réunies,

Rotschild va jusqu'à parler d'une « zone de forte densité », évoquant le lieu géographique possible de l'émergence de la maladie.

D'autres observations viendront enrichir ce conséquent patrimoine paléopathologique ostéo-articulaire où la PR n'est pas toutefois le seul rhumatisme à avoir importuner nos ancêtres. Le service de rhumatologie du Centre médical de Mexico a étudié les ossements de 443 amérindiens du 16^e siècle et un certain nombre de pathologies rhumatismales ont pu être identifiées : 19 mal de Pott, 17 ostéo-arthroses de localisations variées, 2 spondylarthropaties, 1 arthrite septique sterno-claviculaire et sur 2 squelettes, des fractures du rachis par compression. Par contre, absence totale de signes d'arthrite rhumatoïde. (Aceves-Avila et coll. Journal of rheumatology, 1998).

Pour compliquer notre affaire, quelques observations incontestables de PR autochtones ont été publiées, datant de bien avant la découverte des taïnos ! témoignant donc que la PR n'aurait pas attendu Colomb pour frapper les européens. Rotschild avance l'hypothèse d'un vecteur, type allergène ou micro-organisme, responsable de la transmission de la maladie, ce qui justifierait donc l'idée soutenue d'une introduction en Europe de la maladie à partir de 1492. Fort justement Philippe Charlier estime que cette proposition étiologique n'est pas contradictoire avec la présence de la PR en Europe, bien avant le retour de Colomb.

L'origine pluri-factorielle de la maladie aurait simplement déterminé, pendant quelques siècles, une présence plus forte dans l'Ancien Monde, peut-être parce qu'un facteur favorisant aurait été plus prégnant là-bas qu'ici. Par ailleurs, d'autres populations, pour des raisons que nous ignorons, semblent protégées. La maladie n'a pas encore tout à fait levé son masque. L'histoire n'est pas encore terminée.

CONCLUSION

« Parmi les médicaments il n'y a que les doux sudorifiques et les toniques les moins stimulants qui puissent convenir... les bains aromatiques, et sur-tout les bains de vapeurs, seront employés avec avantage ». Landré-Beauvais aurait, n'en doutons pas, apprécié l'apport des biothérapies pour soulager Marguerite Garnier. Manifestement et fort heureusement on n'arrête pas l'histoire ! ■

RÉFÉRENCES

- Ariet Jacques, Deux siècles de progrès dans le traitement de nos rhumatismes. M. Fabiani, 1999.
- Charcot J.M., Leçons cliniques sur les Maladies des Vieillards. Paris, Delahaye, 1867.
- Charlier Philippe, Ce que nous enseigne l'ancien monde à propos de la polyarthrite rhumatoïde. Polyarthrite infos, n°58, mars 2005.
- Dequeker J., Arthritis in Flemish paintings. Brit. Med. J., 1977.
- Landré-Beauvais A.J., Etude pour servir à l'histoire de la maladie décrite sous le nom de goutte asthénique primitive. Nodosités des jointures. Rhumatisme articulaire chronique. An VIII.
- Leca Ange-Pierre, Histoire illustrée de la Rhumatologie. Ed. Roger Dacosta, Paris, 1984.



CAS CLINIQUE AUTOUR D'ANOMALIE DES DOSAGES PHOSPHOCALCIQUES DE BASE DEMANDÉS DEVANT UNE OSTEOPOROSE

● ● ● Catherine Cormier - Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin.

D

evant la découverte d'une ostéoporose densitométrique compliquée ou non de fracture, devant une chondrocalcinose articulaire ou devant des manifestations rhumatologiques associées à une asthénie importante, la pratique d'une exploration biologique systématique fait découvrir des anomalies des paramètres phosphocalciques de base : calcémie, calciurie, phosphatémie, taux de parathormone, vitamine D.

Voici un cas clinique qui permet d'aider à une meilleure maîtrise des anomalies les plus fréquemment retrouvées.

Cas clinique : il s'agit d'une femme de 67 ans, ménopausée à 50 ans sans traitement hormonal substitutif, qui présente comme antécédent une tuberculose pulmonaire à 17 ans et une stérilité à 25 ans. Elle n'a pas d'antécédents personnels de fracture, par contre sa mère a fait une fracture du fémur à l'âge 80 ans. La densitométrie demandée dans ce contexte de fracture familiale montre un T score au rachis à -3,8 et au fémur à -2,7. L'examen clinique est normal, la patiente est mise au traitement par Alendronate et adressée au rhumatologue avec les résultats biologiques suivants (figure 1).

Figure 1. Observation 1

	T 0	T + 6 sem.	T + 15 sem.	T + 8 mois
Ca mmol/l	2,48	2,46	2,58	2,62
PO mmol/l	0,96	0,90	0,96	1,02
25 (OH)D ng/ml	23	-	47	-
PTH 1-84 pg/ml < 65	75	58	82	89

Fonction rénale ; Hémogramme : normal
Pas de syndrome inflammatoire

Les explorations successives montrent à la 1ère exploration un calcium total normal, une PTH élevée mais un statut vitaminique D insuffisant à 23 ng/ml. Après correction de cette insuffisance vitaminique D par 2 ampoules d'UVÉDOSE on constate, à 15 semaines du début du traitement par Alendronate, une PTH qui reste élevée malgré la normalisation du taux de vitamine D et une calcémie normale supérieure.

Le traitement est poursuivi par Bisphosphonate et la patiente est adressée devant une calcémie à 2,62 mmol/l avec une PTH inadaptée pour suspicion d'hyperparathyroïdie primitive. Le diagnostic est rendu difficile par la prise d'Alendronate depuis 8 mois, entre un diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive ou d'hyperparathyroïdie secondaire. On réalise un test de charge calcique.

Figure 2. Test de « charge calcique » ou test de Pak

Méthode
<ul style="list-style-type: none"> • Bilan P-Ca complet le matin à jeun, après régime pauvre en Ca (T0) • Prise de 1 g de Ca • Dosage de Ca⁺⁺, PTH, 2 heures (T2) et 4 heures (T4) après • Dosage de la calciurie (Ca/creat) à T0 et T4
But
<ul style="list-style-type: none"> • Étiologie des hypercalciuries (« absorbative », « résorptive », « alimentaire », « rénale ») confirmer un diagnostic d'HPP peu évident
Ce que l'on observe
<ul style="list-style-type: none"> • La calcémie ionisée augmente • La calciurie (rapport uCa/uCreat) augmente • La PTH diminue (moins ou pas chez les HPP)

Ce test de charge calcique montre (figure 3) un calcium ionisé élevé ce qui écarte l'implication du bisphosphonate dans la stimulation parathyroïdienne.



Figure 3. Test de charge orale en calcium

	T 0	T 2h	T 4h
Ca ⁺⁺ (1,19-1,30 mM)	1,35	1,45	1,50
Cat (2,20-2,60 mM)	2,49	2,60	2,61
PTH (10-46 pg/mL)	91	42	47
PO ₄ (0,85-1,45 mM)	0,77		
25OHD (30-80 ng/mL)	32		
Urines Ca/creat (<0,40) (delta T4-T0<0,60)	0,35		1,02
<p>Les 3 couples Ca⁺⁺ / PTH sont « inadaptés », sans hypocalciurie et sans déficit en vitamine D confirmant le diagnostic d'HPP</p>			

(Lepage R et al Clin Chem 1992; 38 : 2129-2135)

En effet, on aurait du observer une tendance hypocalcémique ou une hypocalcémie. Après charge orale en calcium, on constate une augmentation significative du calcium ionisé avec une freination parathyroïdienne insuffisante. On conclut donc au diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive qui a été de diagnostic difficile, du fait de l'absence de bilan biologique après correction de l'insuffisance en vitamine D avant l'instauration de bisphosphonates.

Les bisphosphonates sont en effet responsables d'une élévation de la PTH fréquente et persistante, il est donc absolument nécessaire avant de débiter un traitement de fond de l'ostéoporose d'avoir un bilan biologique initial pour écarter avant la mise au traitement un diagnostic d'ostéoporose secondaire en particulier celui d'hyperparathyroïdie primitive.

Cette patiente a bénéficié d'une imagerie : des radiographies du rachis thoracique et lombaire qui ne montrent pas de fracture et une imagerie à la recherche d'une localisation guidant le geste chirurgical de parathyroïdectomie. L'échographie montre une petite image hypo-échogène à la partie inférieure du lobe thyroïdien gauche. La scintigraphie au MIBI montre une fixation en-dessous du lobe thyroïdien gauche mais plus haute que l'image vue à l'échographie. L'imagerie est là pour orienter le geste chirurgical, sa négativité ou sa discordance n'écartent pas le diagnostic d'hyperparathyroïdie qui est en effet un diagnostic biologique mais empêche une intervention localisée.

Dans le contexte d'une chirurgie parathyroïdienne du fait d'une ostéoporose, on propose l'arrêt des bisphosphonates.

En effet, ceux-ci peuvent être responsables, après chirurgie parathyroïdienne, d'un syndrome d'os avide de calcium (« hungry bone syndrome »).

Cette observation permet d'introduire la nécessité :

- 1) de faire un bilan biologique avant l'instauration d'un traitement de fond du risque fracturaire ;
- 2) de bien interpréter une élévation de la parathormone en présence d'une normo-calcémie, une PTH élevée sans hypercalcémie ni hypocalcémie doit faire rechercher toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire.

I) QUEL BILAN COMPLÉMENTAIRE MINIMAL EST UTILE DEVANT UNE OSTÉOPOROSE ?

La pathogénie de l'ostéoporose est multifactorielle. On distingue en général les ostéoporoses dites « primitives » et dues à un défaut d'acquisition osseuse pendant l'enfance et en particulier pendant la période pubertaire, à une perte osseuse post-ménopausique, à une perte osseuse liée à l'âge ou à un mélange de ces 3 causes, et les ostéoporoses dites « secondaires » et consécutives à des pathologies ou à des traitements médicamenteux. Avant de débiter un traitement de l'ostéoporose, il faut donc écarter une ostéoporose secondaire et/ou une anomalie métabolique (1) en particulier une insuffisance en vitamine D qui peut être responsable d'une inefficacité des thérapeutiques (2) : 3 à 5 fois moins d'augmentation de DMO et 1,5 fois plus de risque de fractures incidentes. Les apports calciques seront également évalués par une enquête alimentaire.

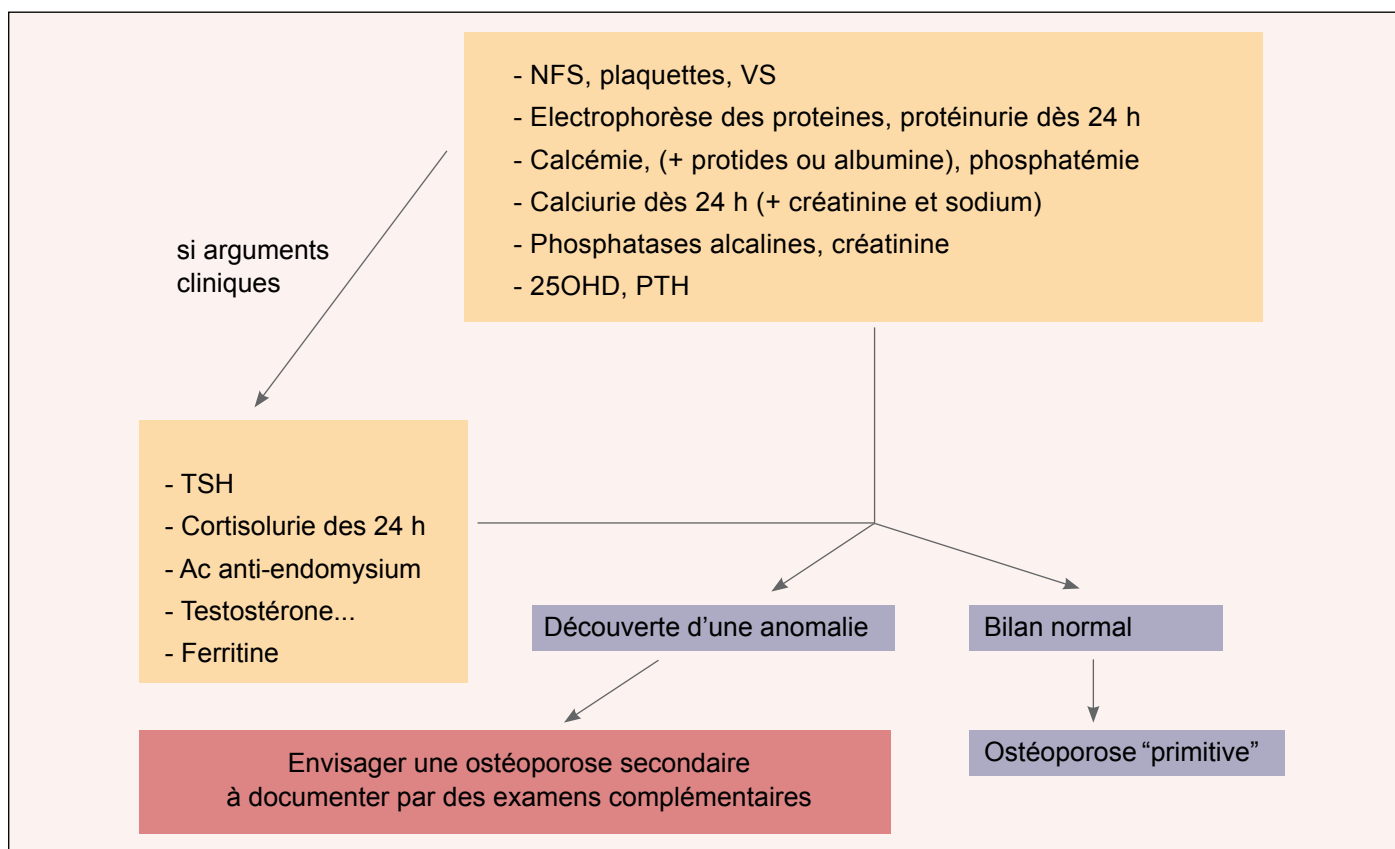
Si la biologie ne participe pas au diagnostic d'ostéoporose, qui est basé sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO), elle peut en revanche aider le clinicien pour rechercher une cause d'ostéoporose secondaire ou une anomalie métabolique.

Le remodelage osseux est un phénomène complexe régulé par de très nombreux facteurs locaux (cytokines, facteurs de croissance...) et systémiques (hormones). Si un ou plusieurs de ces facteurs dysfonctionnent, il peut apparaître une ostéoporose. Devant une ostéoporose, un certain nombre de facteurs de risque surajoutés à la carence œstrogénique et à l'âge seront identifiés lors de l'interrogatoire (par exemple un antécédent d'aménorrhée prolongée, d'anorexie, de traitement au long cours par les corticoïdes, d'immobilisation, etc.), mais il faut savoir que d'autres peuvent n'avoir jamais été diagnostiqués et être révélés par les examens biologiques réalisés à la découverte de l'ostéoporose. **Le fait de traiter une cause d'ostéoporose secondaire ou une anomalie métabolique a en général pour conséquence d'augmenter la DMO.**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la définition du bilan biologique pour éliminer ces situations. Les paragraphes qui suivent sont des propositions.



a) Bilan systématique à faire devant toute ostéoporose (figure 4).



Ce bilan aura pour but :

- d'éliminer un processus tumoral ou infiltratif et en particulier un myélome (NFS-plaquettes, VS, électrophorèse des protéines et protéinurie des 24 heures) ;
- d'éliminer une anomalie du métabolisme phospho-calcique (calcémie, phosphatémie et calciurie des 24 heures). Afin d'éviter les fausses hyper- ou hypocalcémies, il est fortement conseillé d'effectuer une correction de la calcémie par la protidémie ou mieux par l'albuminémie. Il est également conseillé d'ajouter la mesure de la créatinine urinaire (pour documenter la validité du recueil des 24 heures) et du sodium (Na) urinaire (une hypernatrurie pouvant expliquer une hypercalciurie) ;
- de documenter la fonction rénale (créatinine) et hépatique (phosphatases alcalines). Une élévation de l'activité des phosphatases alcalines permettra également de suspecter une ostéomalacie ;
- d'éliminer un dysfonctionnement parathyroïdien par un dosage de PTH qui sera toujours confronté à la calcémie. Devant une hypo- ou hypercalcémie ou une hypercalciurie, le premier examen complémentaire qu'il faut prendre en compte est le dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Il faut toutefois souligner que cet examen n'est interprétable que lorsqu'il est confronté à la calcémie concomitante. Devant une hypercalcémie, une PTH haute (ou normale haute) sera, dans l'extrême majorité des cas, le reflet d'une hyperparathyroïdie primitive, pathologie fréquente en particulier

chez les femmes ménopausées et dont le traitement actuel est chirurgical. Ce diagnostic est important car l'ostéoporose densitométrique, quel que soit le site de mesure de la DMO, a été considéré lors d'une conférence de consensus récente comme un nouveau critère de décision chirurgicale chez des patients ayant une hyperparathyroïdie primitive (3). Si au contraire, devant une hypercalcémie, la PTH est basse, il faudra alors chercher une cause d'hypercalcémie «non parathyroïdienne» (lyse osseuse, sécrétion de PTHrP, granulomatose, intoxication à la vitamine D, hyperthyroïdie, etc.) et prescrire de nouveaux examens complémentaires pour lesquels une exploration en milieu spécialisé peut être nécessaire. Devant une hypocalcémie, une PTH haute sera le reflet d'une hyperparathyroïdie secondaire pour laquelle, encore une fois, il faudra trouver une étiologie. En dehors de l'insuffisance rénale, les causes les plus fréquentes d'hyperparathyroïdie secondaire sont les anomalies de la vitamine D, l'hypercalciurie rénale et les malabsorptions (maladie cœliaque dont la fréquence semble sous-estimée) ;

- d'éliminer une insuffisance en vitamine D : on distingue actuellement le déficit en vitamine D, pouvant être responsable d'une ostéomalacie ou d'un rachitisme chez l'enfant avec tableau biologique évocateur (hypocalcémie, hypophosphatémie, élévation des phosphatases alcalines et de la PTH), et l'insuffisance en vitamine D, responsable d'une «simple» hyperparathyroïdie secondaire modérée (sans que le taux de PTH soit obligatoirement au-dessus des normes) pouvant aggraver le risque de fracture chez le sujet âgé.



Cette situation, extrêmement fréquente (4) bénéficiera d'une supplémentation en vitamine D associée à une optimisation des apports calciques alimentaires qui permettra une diminution de la concentration de PTH et réduira le risque de fractures périphériques.

Il faut souligner le fait que le bilan phospho-calcique minimal décrit plus haut ignore en général l'insuffisance en vitamine D (calcémie et phosphatémie normales, calciurie normale ou basse mais souvent peu informative) et que le seul examen biologique permettant de faire ce diagnostic est le dosage de la 25 hydroxy vitamine D (25 OH D). Rappelons qu'il existe deux formes de vitamine D, la vitamine D2 et la vitamine D3, et qu'il faut utiliser des dosages reconnaissant les 2 formes de la même manière.(5) Bien qu'il n'existe pas encore de consensus quant à la définition des valeurs souhaitables de 25OHD, une concentration de 30 ng/ml (75 nmol/L) semble être une approche acceptable de la valeur minimale définissant un état de «suffisance» en vitamine D car c'est la concentration de 25OHD en-dessous de laquelle la PTH augmente en général à l'échelon d'une population et c'est celle qui permet de «profiter» d'effets de la vitamine D dépassant largement le seul domaine de la régulation du métabolisme phospho-calcique, comme par exemple la prévention de certains cancers, maladies auto-immunes ou la prévention des chutes grâce à un effet positif sur le muscle. Si ces propositions sont appliquées, il est à remarquer que les suppléments actuellement préconisés (400 à 600 UI / jour) ne permettront pas toujours d'atteindre ce seuil de 30 ng/ml, en particulier chez les sujets âgés qui s'exposent peu au soleil mais aussi quand il existe une obésité.

b) Bilan non systématique à n'effectuer que s'il existe des symptômes ou signes évocateurs :

- recherche d'une hyperthyroïdie (TSH) chez les patientes ayant des signes cliniques évocateurs, mais aussi chez celles recevant une thérapeutique substitutive par les hormones thyroïdiennes et chez les femmes âgées (>70 ans) même asymptomatiques ;
- recherche d'un hypercorticisme (cortisolurie des 24 heures) ;
- recherche d'une maladie cœliaque (Ac anti-endomysium, antitransglutaminase).

c) Cas particulier de l'ostéoporose masculine

En plus des examens cités plus haut, il conviendra d'éliminer :
 - un hypogonadisme (testostéronémie, FSH, LH mais la stratégie diagnostique varie d'une école à une autre) ;
 - une hémochromatose (ferritinémie).

d) Données de la littérature sur le bilan minimum à faire devant une ostéoporose

Un article paru dans une revue de haut niveau (6) et abordant le choix des paramètres biologiques à mesurer chez une femme ménopausée ostéoporotique pour éliminer une cause d'ostéoporose secondaire a été publié par Tannenbaum. Il aborde l'aspect coût-efficacité et préconise la mesure systématique de la calcémie, de la calciurie des 24 heures et de la PTH ainsi que de la TSH chez les patientes traitées par hor-

mones thyroïdiennes. Une lettre encore plus récente (mars 2003) publiée dans la même revue (7) et commentant le travail de Tannenbaum et coll souligne l'importance de mesurer systématiquement dans cette situation la 25OHD en plus des examens proposés, du fait de la grande fréquence de l'insuffisance en vitamine D. Dans leur réponse, Tannenbaum et coll déclarent être tout à fait d'accord avec cette proposition, du fait de l'évolution récente de la définition de l'insuffisance en vitamine D, qui induit une augmentation très importante du nombre de personnes carencées. Une étude récente a recherché la prévalence des causes d'ostéoporoses secondaires dans un groupes de femmes ostéopéniques, certaines suivies pour un cancer du sein.(8). Les anomalies biologiques retrouvées permettaient d'identifier par ordre de fréquence décroissante : une insuffisance en vitamine D avec ou sans élévation de la PTH, une hypercalciurie rénale, une hyperparathyroïdie primitive, une hyperthyroïdie. La fréquence de l'insuffisance en vitamine D justifie de s'y intéresser de plus près, surtout si les traitements s'avèrent moins efficaces dans cette situation.

2) BIEN INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA PTH

La pratique d'un bilan biologique minimal pour écarter une ostéoporose secondaire amène à faire découvrir des élévations de la PTH faisant suspecter une hyperparathyroïdie primitive. Ce diagnostic est évident lorsqu'il existe conjointement une franche hypercalcémie avec une franche élévation de la PTH, il peut être plus difficile lorsqu'il existe une normocalcémie et une PTH modérément augmentée. Cette dernière situation fait suspecter le diagnostic d'hyperparathyroïdie normocalcémique dont le retentissement osseux paraît aussi important que celui des hyperparathyroïdies hypercalcémiques. Cette découverte va donc conduire à une chirurgie parathyroïdienne, à condition d'être certain du diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive et d'avoir écarté formellement l'existence d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Les causes d'hyperparathyroïdie secondaires sont :

Figure 5

Causes d'élévation de la PTH ?
• Hypocalcémie
• Hypercalcémie
• Insuffisance rénale (DFG < 60 mL/mn ?)
• Insuffisance en vitamine D
• Hypercalciurie « rénale »
• TT par anticonvulsivant, lithium, phosphore, diurétique de l'anse
• TT par bisphosphonate
• Très faibles apports alimentaires en calcium
• Maladie de Paget, hypothyroïdie



a) L'insuffisance rénale : il convient de savoir que la PTH augmente dès que la clairance de créatinine est inférieure à 60 ml/mn et ceci au mieux évaluée par la formule MDRD.

b) L'insuffisance en vitamine D est la plus grande pourvoyeuse d'élévation de la PTH. La correction de l'insuffisance en vitamine D entraîne une diminution de la PTH dans les 3 mois qui suivent la correction du déficit vitaminique D mais la normalisation de la PTH peut n'apparaître que 6 mois après la correction de l'insuffisance en vitamine D, surtout lorsqu'il y a une fonction rénale diminuée et lorsque que les apports alimentaires en calcium sont pauvres.

c) Les apports alimentaires effondrés en calcium sont, bien sûr, une cause d'élévation de la PTH et une malabsorption sera responsable d'une élévation fréquente de la PTH : on constatera alors une hypocalcémie ou une calcémie normale basse associée à une PTH augmentée. Les maladies responsables de malabsorption comme la mucoviscidose (9), la maladie coeliaque (10) devant faire rechercher des anticorps anti transglutaminases.

d) L'hypercalciurie rénale : c'est une fuite tubulaire rénale de calcium responsable d'une balance calcique négative et d'une réponse parathyroïdienne. L'hypercalciurie peut être induite pas des diurétiques de l'anse, (Lasilix ou analogues), par des régimes avec apports excessifs en thé et en café. En l'absence de ces anomalies, on retiendra devant une hypercalciurie avec PTH élevée le diagnostic d'hypercalciurie rénale (11) qui sera confirmé par un test aux diurétiques thiazidiques facile à réaliser : le patient prendra pendant 15 jours 50 mg d'hydrochlorothiazide et on fera un dosage de calcium, PTH, calciurie des 24h. Si la calciurie a disparu avec une normalisation de la PTH et sans apparition d'hypercalcémie, on conclura à une hypercalciurie rénale.

e) Certaines maladies :

La maladie de Paget : cette situation pathologique s'accompagne souvent d'une élévation de la PTH par consommation de calcium par l'os pagétique avec tendance hypocalcémique et réponse parathyroïdienne : un dosage de phosphatase alcaline élevé alertera.

L'hypothyroïdie non suppléentée peut s'accompagner d'une élévation de la PTH avec une hypocalcémie ou une normocalcémie (12).

f) Certains traitements sont responsables d'une élévation de la PTH : les anti-convulsivants (13) par le biais d'une insuffisance en vitamine D, le phosphore par une chélation du calcium dans le tube digestif, le lithium (14) par stimulation de la sécrétion parathyroïdienne directe, les diurétiques de l'anse (15) par élimination urinaire excessive de calcium avec balance calcique négative et enfin les bisphosphonates (16) par leur action anti-résorptive, surtout lorsqu'elle est puissante avec tendance hypocalcémique et réponse parathyroïdienne.

Ce n'est seulement que lorsqu'on aura écarté ces causes d'hyperparathyroïdie secondaire que l'on évoquera, devant une élévation de la PTH associée à une calcémie normale, le diagnostic d'hyperparathyroïdie normo-calcémique. Il convient cependant, avant d'adresser chez le chirurgien de confirmer le diagnostic par un dosage de calcium ionisé fait en milieu spécialisé et/ou par un test de charge calcique intra veineux.

Une bonne analyse des paramètres cliniques et biologiques permet de différencier la plupart des diagnostics d'hyperparathyroïdie primitive ou secondaire. ■

RÉFÉRENCES

- 1) Souberbielle JC, Cormier C. Daily clinical practice: Biological testing in osteoporosis J Soc Biol. 2008;202(4):275-80.
- 2) Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporos Int in press.
- 3) Bilézikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009 ;94 :335-339.
- 4) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
- 5) Cavalier E, Wallace AM, Knox S, Mistretta VI, Cormier C, Souberbielle JC. Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients. J Bone Miner Res. 2008;23(11):1864-5.
- 6) Tannenbaum C, Cark J, Schwartzmann K, Wallenstein S, Lapinsky R, Meier D. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2002 ; 87 : 4431-4437.
- 7) Barzel U Recommended testing in patients with low bone density. J Clin Endocrinol Metab [Letter] 2003 88 : 1404-1405.
- 8) Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, Nabhan FA, Agarwal M, Norton JG, Robinson PA, Albain KS. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5380-5.
- 9) Aris R, Ontjes D, Buell H, Blackwood A, Lark R, Caminiti M, Brown S, Renner J, Chalermkulrat W, Lester G 2002 Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. Osteoporos Int 13:151-157.
- 10) Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvatori S, Avanzati A 2001 Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. J Intern Med 250:361-366.
- 11) Misael da Silva AM, Dos Reis LM, Pereira RC, Futata E, Branco-Martins CT, Noronha IL, Wajchemberg BL, Jorgetti V 2002 Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol 57:183-191.
- 12) Fraser W, Logue F, MasRitchie K, Wilson R, Gray H, Beasall G, O'Reilly D 1991 Intact parathyroid hormone concentration and cyclic AMP metabolism in thyroid disease. Acta Endocrinol (Copenh) 124:652-657.
- 13) Valimaki M, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lambert-Allardt C, Makela P, Tunninen R 1994 Bone mineral density measured by dual x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. J Bone Miner Res 9:631-637.
- 14) Haden S, Stoll A, McCormick S, Scott J, Fuleihan G et al 1997 Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. J Clin Endocrinol Metab 82:2844-2848.
- 15) Stein MS, Scherer SC, Walton SL, Gilbert R, Ebeling P, Flicker L, Wark J 1996 Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. Clin Endocrinol (Oxf) 44:375-383.
- 16) Vasikaran SD 2001 Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. Ann Clin Biochem 38:608-623.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OSTÉODENSITOMÉTRIE CLINIQUE

Président : Rémy Dufour, Avignon. **Secrétaire :** Bertrand Godfrin, St Gaudens. **Trésorier :** Alain Belleville, Tournefeuille.

Conseil d'Administration : Catherine Dray, Toulouse - Michel Ferly, Cugnaux - Alain Forgue, Lourdes - Jean-Louis Godfrin, Luchon Gilbert Guiraud, Muret - Roland Hamisultane, Antibes - Benoît Loze, Cornébarieu - Jean Roquefort, Castelnaudary - Alain Rouanet (Président d'honneur), Narbonne

Siège : clinique Rhône-Durance chemin du Laverin 84000 Avignon - sofof.christel@wanadoo.fr - site internet: www. sofof

Editorial

Bertrand Godfrin



Le 9^e congrès de la SOFOC s'est tenu à Antibes/Juan les Pins les 23 et 24 octobre derniers: cadre somptueux sous un soleil estival, organisation parfaite de notre ami Roland Hamisultane.

La fréquentation n'a cependant pas été à la hauteur des espérances des organisateurs et il a fallu par ailleurs pallier au désistement de dernière heure de deux des cinq intervenants prévus pour la journée du samedi. On peut dire encore une fois que les absents ont eu tort, car les communications présentées furent d'un haut niveau scientifique. Pour la première fois, les organisateurs avaient décidé d'ouvrir le congrès par une séance destinée, outre aux rhumatologues, aux chirurgiens dentistes et aux stomatologues dont on sait qu'ils sont très préoccupés par les conséquences éventuelles, pour leur pratique, des traitements par bisphosphonates largement prescrits pour l'ostéoporose. Les deux exposés qui ont eu lieu en ouverture ont enfin permis de clarifier la situation. La journée du samedi a démarré sur l'intervention toujours appréciée du professeur Bonjour sur le FRAX, là aussi sujet d'actualité. Notre président, le docteur Dufour, nous a parlé d'initiatives collectives dans l'ostéoporose et le docteur Ruiz de la rotation des traitements. Nous avons ensuite eu le plaisir d'écouter le professeur Devogelaer sur l'ostéogénèse imparfaite et le professeur Blain sur les rapports entre ostéoporose et gériatrie.

Cette journée s'est ensuite achevée sur une visite passionnante du musée Picasso d'Antibes et sur un excellent repas de gala.

Au total, ce fut un congrès sérieux et intéressant qui aurait mérité une participation plus importante. Nous devons en tirer les leçons en nous mobilisant plus encore pour mieux faire connaître la SOFOC et recruter ainsi de nouveaux membres. La session de formation à la densitométrie que nous organisons sous l'égide de l'ISCD à Lyon les 27 et 28 mars 2010 devrait nous y aider.

Pour le 10^{ème} congrès qui aura lieu au printemps 2011, la SOFOC revient aux sources, en Avignon et nul ne doute que dans ce cadre prestigieux qui vit la naissance de notre société, le succès sera au rendez-vous.

OSTÉOPOROSE : ÉVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE ABSOLU PAR LE QUESTIONNAIRE OMS-FRAX

Jean-Philippe BONJOUR¹, Marius KRAENZLIN², Gérald RAJZBAUM³, René RIZZOLI¹

1) Service des Maladies Osseuses*, Département de Réhabilitation et Gériatrie, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.

2) Division of Endocrinology, Diabetes, and Clinical Nutrition, University Hospital, Basel, Switzerland.

3) Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, France.

*L'original de ce texte a été publié dans la revue *Reproduction Humaine et Hormones*, Volume XXII, n°3, p.46-52, 2009.*

Nous remercions les auteurs de leur bienveillance.

Résumé

Le problème majeur de santé publique que représente l'ostéoporose en raison du vieillissement de la population nécessitera une prise en charge d'un nombre grandissant de patients. Pour la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose, des moyens thérapeutiques efficaces sont disponibles et de nouveaux médicaments sont en développement. Leur utilisation judicieuse requiert des outils diagnostiques permettant d'évaluer, en pratique clinique, la probabilité qu'un patient donné risque de subir une fracture ostéoporotique dans un intervalle de temps clairement défini.

Jusqu'à présent, la prédiction du risque, basée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) exprimée en écart-type (T-score) par rapport aux valeurs de jeunes adultes sains, ne fournissait qu'une indication relative du risque. La récente mise à disposition du questionnaire OMS-FRAX, facilement accessible sur internet, fournit une indication quantitative de la probabilité absolue du risque fracturaire dans un intervalle de 10 ans. Ce nouveau moyen offre aux praticiens la possibilité d'évaluer rapidement le risque fracturaire absolu sans coût supplémentaire, ce qui devrait permettre de mieux cibler les patients qui doivent bénéficier d'une intervention thérapeutique. Toutefois, il doit être considéré comme un outil évolutif, qui devra être actualisé régulièrement afin de d'améliorer encore son utilité clinique.

Définition conceptuelle de l'ostéoporose

Conceptuellement, l'ostéoporose est définie comme une maladie généralisée du squelette caractérisée par une masse osseuse basse associée à une altération de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse avec risque accru de fracture. Cette définition conceptuelle fut décisive pour considérer la présence d'une fracture, non pas comme l'élément-clé permettant d'établir le diagnostic de la maladie, mais comme l'expression clinique de sa complication majeure. Toutefois, elle n'apportait aucune aide au diagnostic clinique de la maladie chez un individu donné.

Définition opérationnelle de l'ostéoporose et évaluation du risque relatif par le T-score

Apporté par un groupe d'experts mandatés par l'OMS, un progrès très significatif a été réalisé en 1994, avec l'introduction d'une définition opérationnelle de l'ostéoporose permettant d'établir le diagnostic de la maladie avant la survenue de sa complication, cause principale de morbidité et mortalité accrues : la fracture de fragilité [1]. Cette définition opérationnelle a été dès lors largement adoptée par la communauté médicale internationale, par les industriels développant de nouveaux produits diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que par les institutions de santé publique chargées de contrôler la mise à disposition de ces produits aux individus à risque, dans le contexte de la prévention primaire ou secondaire de l'ostéoporose. Basé sur la mesure précise de la densité minérale osseuse (DMO) rapportée à la valeur moyenne des adultes jeunes en bonne santé, du même sexe, le test permet la catégorisation du degré de fragilité osseuse en termes de déviation standard (SD) exprimée en T-score, soit : Normal, $> -1,0$; Ostéopénie (ou masse osseuse basse) $< -1,0 > -2,5$; Ostéoporose = $2,5$; Ostéoporose Sévère = $2,5$ avec présence d'une ou plusieurs fractures [1]. L'introduction de cet outil diagnostique a ouvert la voie à l'évaluation dans des études randomisées, contrôlées et réalisées à double insu, de l'efficacité sur le risque fracturaire de médicaments innovants chez des sujets ayant un risque d'ostéoporose préalablement bien défini pour un essai thérapeutique donné. Ainsi, grâce à des études multicentriques à large échelle, l'efficacité anti-fracturaire, au niveau du squelette axial et/ou périphérique, a été démontrée pour différentes classes de médicaments : THS ou THM, Raloxifène, Bisphosphonates (BP, Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate), Hormone Parathyroïdienne (PTH), Ranelate Strontium (SR). [2, 3]. Ces médicaments peuvent être prescrits aux patients à risque dans de nombreuses régions du monde. Toujours selon un recrutement généralement basé sur le T-score de la DMO lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), avec ou sans la présence de fractures prévalentes, certaines molécules ont atteint actuellement des stades de développement plus ou moins avancés, tels que, parmi les agents anti-résorbants : l'anticorps anti-Rank-L (Denosumab) [4], les SERMs Lasofoxifène [5] et Basedoxifène [6], l'anticorps anti-Catepsin K (Odanacatib) [7] ; et, parmi les agents stimulateurs de la formation, l'anticorps anti-Sclerostin. La performance de l'évaluation du risque par le T-score et, partant, la détermination du seuil d'intervention thérapeutique, a toutefois montré ses limites. Parmi les plus évidentes, on peut citer l'augmentation du risque avec l'âge pour un T-score donné, la présence d'un antécédent fracturaire, ou la prévalence importante de fractures de fragilité survenant chez des sujets ayant un T-score supérieur au seuil ($-2,5$) diagnostique OMS de l'ostéoporose, c'est-à-dire s'inscrivant dans la « zone ostéopénique » ($< -1,0 > -2,5$). Il a été maintes fois répété que le T-score détermine un seuil diagnostique et que ce test ne doit pas être utilisé comme mesure déterminant un seuil d'intervention thérapeutique. D'autre part, il ne fournit pas une prédiction de nature quantitative du risque fracturaire. Or, en pratique clinique, lorsqu'il s'agit de décider « pour quoi, qui, quand et combien de temps » traiter, uniquement le risque absolu doit être pris en compte [9], et non pas le risque relatif renseigné par le T-score pris isolément, sans considération des facteurs de risque clinique.

Evaluation du risque absolu

Afin d'aider le praticien à décider de l'opportunité d'une intervention thérapeutique et/ou à poursuivre les investigations, plusieurs questionnaires renseignant sur les facteurs de risque cliniques, indépendants de la DMO, ont été générés au cours de la dernière décennie [10]. Cependant, la plupart de ces questionnaires n'ont pas été validés en les testant dans des études de cohortes indépendantes, à l'exception du questionnaire développé à partir de l'étude nord-américaine SOF (Study of Osteoporotic Fractures) [11] et validé par l'étude française EPIDOS [12]. Il faut noter que la détermination d'un seuil thérapeutique basé sur une constellation de facteurs de risque est une approche utilisée de longue date dans le domaine cardiovasculaire, avec un risque d'accident vasculaire dépendant de la pression artérielle, de la présence d'un diabète, d'un tabagisme et de la cholestérolémie. Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un groupe de travail conduit par le Professeur John Kanis de l'Université de Sheffield a analysé les données d'un vaste collectif de sujets répartis dans plusieurs régions du monde, afin de déterminer la probabilité pour un patient donné de subir une fracture ostéoporotique dans les 10 ans qui suivent l'évaluation. À partir de cette analyse a été créé un algorithme intégrant un certain nombre de facteurs de risque cliniques, augmentant ainsi la performance du test. La production de cet algorithme s'est concrétisée depuis le début de l'année 2008 par la mise à disposition sur internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) de ce nouvel outil d'évaluation du risque de fractures ostéoporotiques, soit le questionnaire OMS-FRAX.

Points forts du questionnaire OMS-FRAX

Par rapport aux questionnaires précédemment mis à la disposition de la communauté médicale, la valeur ajoutée par le modèle OMS-FRAX est constituée par les éléments suivants :

- L'élaboration d'un algorithme informatisé à partir d'informations provenant directement des bases de données de 9 cohortes d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Asie et d'Australie, incluant 46 340 sujets des 2 sexes dont 68 % de femmes, représentant un suivi de 189 852 personnes-années [9]. La probabilité de fracture est dérivée de calculs utilisant des méthodes statistiques élaborées, tenant compte de l'importance et de l'interdépendance des facteurs de risques cliniques considérés et appliqués aux données démographiques et épidémiologiques d'une population donnée. En effet, l'incidence des fractures ostéoporotiques varie considérablement d'une région à l'autre du monde, comme exemplifié plus bas.
- La validation de la prédiction du risque fracturaire par le modèle FRAX dans 11 cohortes indépendantes incluant 230 486 sujets avec un suivi de 1 208 528 personnes-années [10].
- Une prédiction du risque absolu à dix ans pour les fractures ostéoporotiques cliniques majeures (vertébrale clinique, humérus proximal, radius distal et fémur proximal) ou celle de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) séparément [13]. Cette prédiction du risque absolu est établie par tranches d'âge de 5 ans. La prédiction à 10 ans tient compte à la fois du risque fracturaire et de la longévité de la population générale concernée [13]. L'intervalle de 10 ans correspond mieux à la durée d'application des traitements anti-ostéoporotiques que ne le serait une prédiction portant sur la totalité des années d'espérance de vie, avec des essais thérapeutiques de durée allant jusqu'à 5 ans avec un effet rémanent estimé à 5 ans également.
- La possibilité d'utiliser le questionnaire comme aide à la décision de mesurer la DMO et/ou de réaliser des examens complémentaires, comme, par exemple d'analyser les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. De plus, suivant la difficulté d'accès régionale à l'ostéodensitométrie au sein des différents États-Membres de l'OMS, ce questionnaire permet d'établir un risque fracturaire en l'absence de mesure de DMO. e) Une sélection de facteurs de risque facilement identifiables en pratique clinique (par une réponse oui/non, sans

quantification) permettant de renseigner rapidement le questionnaire OMS-FRAX et d'obtenir immédiatement par connexion à internet la probabilité du risque pour l'ensemble des fractures ostéoporotiques majeures (vertébrales révélées cliniquement, ESF, avant-bras et humerus) et de l'ESF séparément.

Considération sur les différents éléments du questionnaire

Les facteurs de risque cliniques du questionnaire OMS-FRAX sont enregistrés très simplement par oui ou par non. Le modèle accepte les données de sujets âgés de 40 à 90 ans. Pour des sujets d'un âge inférieur à 40 ans ou supérieur à 90 ans, le programme calculera la probabilité de fractures correspondant à 40 et 90 ans, respectivement.

Outre l'âge, le sexe, le poids (en kg) et la taille (en cm), l'IMC étant calculé automatiquement, les éléments à enregistrer sont : la présence d'un antécédent fracturaire personnel, d'une fracture de hanche chez les parents directs, de tabagisme (actuel), d'alcoolisme, de prise à long terme de glucocorticoïdes, de polyarthrite rhumatoïde et d'une autre ostéoporose secondaire. À ces facteurs de risque peut être ajoutée la valeur de la DMO du col fémoral. Afin soit de mieux renseigner le questionnaire, soit de pondérer le résultat du risque, les aspects suivants méritent d'être connus de l'utilisateur :

- L'indice de masse corporelle (IMC) est une importante variable qui permet de prédire le risque fracturaire en l'absence de mesure de la DMO. Ainsi, une diminution de l'IMC de 25 à 20 kg/m² est associée à un doublement du risque relatif des fractures de l'ESF [14]. Pour le calcul de l'IMC, il est évident que la taille mesurée en fin de croissance sera plus fiable que la taille actuelle en particulier chez un sujet devenu cyphotique au cours de la vie adulte. Cette valeur prédit un risque qui n'est pas indépendant de la DMO.
- Concernant la question sur l'antécédent fracturaire personnel, doit être prise en considération une fracture survenue à l'âge adulte suite à un traumatisme « mineur ». En ce qui concerne les fractures vertébrales, un plus grand risque existe pour une fracture « clinique » ayant entraîné une morbidité persistante que pour une fracture détectée par un examen radio-morphométrique sans expression clinique douloureuse. D'autre part, la probabilité du risque est plus élevée si l'anamnèse révèle la survenue de plusieurs fractures pauci-traumatiques, mais cette notion n'est pas prise en compte par le questionnaire OMS-FRAX.
- Pour les fractures dans l'anamnèse parentale, il s'agit uniquement des fractures de l'ESF survenues chez la mère ou le père du patient.
- À la question sur le tabagisme, il doit être répondu affirmativement, dans la mesure où le sujet est actuellement fumeur. La fait de limiter le risque au tabagisme actuel est basé sur les résultats d'une méta-analyse sur 10 cohortes avec un suivi de 250 000 personnes-années [15]. Dans cette étude, il a été démontré que l'augmentation du risque de fractures ostéoporotiques, non explicable par la diminution de la DMO, était moindre chez les sujets ayant cessé de fumer que chez ceux encore fumeurs au moment de l'étude [15]. L'augmentation du risque indépendamment de la DMO pourrait être due à une activité physique moindre majorant, d'une part, le risque de chutes et, d'autre part, en cas de chute, l'incidence des fractures par effet délétère sur les facteurs neuromusculaires protecteurs [16].
- L'alcool est considéré comme un facteur de risque avec une consommation de trois « unités » ou plus par jour. Une « unité » correspond à 8 à 10 g d'alcool selon les pays, ce qui équivaut approximativement à un verre de bière de 285 ml ou de vin de 120 ml, d'une mesure d'apéritif de 60 ml ou de spiritueux de 30 ml. Ainsi défini, l'excès de consommation d'alcool, comme le tabagisme, ne s'expliquent pas uniquement par un effet négatif sur la DMO. L'existence de comorbidités entraînant un risque accru de chutes et aggravant leurs conséquences fracturaires pourrait rendre compte de cette indépendance par rapport à la valeur de la DMO.

- La prise de glucocorticoïdes doit être enregistrée si le sujet a été exposé à une dose de prednisone ou équivalent de 5 mg par jour ou plus pendant plus de trois mois. Il faut également tenir compte d'une exposition à des doses équivalentes d'autres glucocorticoïdes. À noter que pour les trois facteurs de risque susmentionnés, c'est-à-dire la consommation actuelle de tabac, celle d'alcool et la prise de glucocorticoïdes, le traitement informatif du questionnaire ne considère qu'une dose moyenne. Or, pour ces trois facteurs, le risque dépend de la dose et pourrait donc être soit sous-estimé, soit sur-estimé.

- La présence de polyarthrite rhumatoïde (PR) comme facteur de risque pris en compte par le questionnaire, doit être étayée par un diagnostic précis de nature clinique et/ou biologique. Sans une telle confirmation, une anamnèse mentionnant l'existence de « rhumatismes » peut indiquer la présence d'arthrose, affection qui n'augmente pas le risque fracturaire ostéoporotique et pourrait même le diminuer. L'augmentation du risque due à la PR persiste après ajustement statistique pour la DMO, la prise de glucocorticoïdes et la présence d'une fracture préalable [13], ce qui n'est pas nécessairement le cas pour d'autres étiologies d'ostéoporoses dites secondaires.

- La question sur les ostéoporoses secondaires demanderait une certaine connaissance de l'ampleur de leurs conséquences délétères sur la santé osseuse. Selon les informations annexées au questionnaire, les pathologies suivantes sont à considérer : *osteogenesis imperfecta* chez l'adulte, diabète insulino-dépendant (Type I), hyperthyroïdie de longue date non traitée, hypogonadisme ou ménopause précoce survenue avant 45 ans, malnutrition chronique, malabsorption, affections chroniques du foie. Il n'est pas fait mention de l'hyperparathyroïdie, alors qu'il s'agit d'une endocrinopathie pouvant entraîner une ostéoporose.

En raison du nombre insuffisant de cas d'ostéoporose secondaire enregistrés dans les études épidémiologiques ayant servi à construire le modèle FRAX, une pondération spécifique du risque lié à chacune de ces pathologies n'a pas pu être calculée. Afin d'en tenir compte malgré l'absence de données y relatives, la contribution au risque fracturaire de ces différentes causes d'ostéoporose secondaire a été estimée identique à celle de la polyarthrite rhumatoïde en absence de mesure de DMO. Par contre, avec indication d'une valeur de DMO, la probabilité du risque n'est pas majorée par l'existence d'une ostéoporose secondaire. Dans cette situation, il est en effet assumé que le risque fracturaire est principalement déterminé par la DMO.

- La densité minérale osseuse (DMO) du col fémoral peut être entrée soit en T-score soit en Z-score. Dans ce dernier cas, le Z-score sera automatiquement converti en T-score sur la base des données générées par la grande étude nord-américaine NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) [17]. Bien que le modèle soit construit sur le T-score du col fémoral, des données suggèrent que la prédiction du risque fracturaire serait similaire avec la DMO de toute la région de l'ESF (*Total Hip*) [13]. Dans la mesure où les valeurs de référence d'après lesquelles le T-score d'un patient donné ont été calculées selon les normes dérivées de la base de données NHANES III, le calcul du risque par l'algorithme FRAX est applicable aussi bien aux sujets féminins que masculins [14]. En l'absence de mesure de DMO, parce qu'il fournit une information quantitative sur la probabilité du risque fracturaire à 10 ans, le questionnaire OMS FRAX peut être utilisé pour décider s'il y a lieu de compléter le bilan clinique par un examen d'ostéodensitométrie. Avec ou sans mesure de DMO, ce questionnaire devrait aider à décider s'il y a lieu d'intervenir thérapeutiquement.

De la probabilité du risque à 10 ans à la décision d'intervention thérapeutique

L'interprétation du résultat indiqué par le questionnaire en termes de décision thérapeutique est évidemment l'aspect le plus difficile à gérer, sauf évidemment dans les cas extrêmes de l'échelle de probabilité.

Le seuil d'intervention dépendra des conditions régionales relatives à l'épidémiologie des fractures ostéoporotiques [18], ainsi qu'aux données démographiques de longévité.

Par exemple, pour une femme de 62 ans, ayant un IMC de 21,3 kg/m² (poids : 60 kg ; taille 168 cm), dont la mère s'est fracturé le col du fémur, la probabilité de subir une fracture ostéoporotique majeure au cours des 10 prochaines années sera de 4,4 % en Turquie, de 15 % en France et de 32 % en Suède. Cette importante distinction régionale est prise en compte par la mise à disposition, sur le site internet du FRAX, de différents algorithmes spécifiques à plusieurs pays, dont la France. Outre l'importante différence régionale du risque, le seuil d'intervention thérapeutique dépendra également de l'impact économique de la prise en charge des fractures, fort variable d'une région à l'autre et de la volonté du système de santé ou de l'individu de couvrir le coût de l'intervention thérapeutique médicamenteuse dans le contexte d'une prévention primaire ou secondaire, soit en l'absence ou en présence de fracture prévalente dans l'anamnèse personnelle. Ainsi, le seuil d'intervention en fonction de la probabilité de subir une fracture ostéoporotique majeure à 10 ans pourrait varier de moins de 10 % à plus de 30 % selon les conditions économiques de la population concernée.

À l'avenir, il s'agira de bien articuler les résultats du questionnaire OMS-FRAX avec les recommandations régionales telles que celles édictées en 2006 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique (www.afssaps.santé.fr). Après intégration des résultats du questionnaire OMS-FRAX, des considérations économiques spécifiques et des recommandations prévalant dans le système de santé concerné, la décision de traiter devrait demeurer fondée sur le jugement clinique du praticien. La question sera de décider si le seuil d'intervention sera fixe, indépendant de l'âge, ou dépendant de l'âge, comme recommandé au Royaume-Uni [19].

Limitations du questionnaire OMS-FRAX

Comme pour tout outil diagnostique, le questionnaire OMS-FRAX présente un certain nombre de limitations parmi lesquelles il faut mentionner la non prise en compte :

- de l'élément « dose-réponse » pour plusieurs facteurs de risque tels que glucocorticoïde, tabac, alcool ;
- d'autres facteurs de risque, en particulier la propension aux chutes ;
- de la DMO à d'autres sites squelettiques, en particulier au niveau des vertèbres lombaires (bien qu'au-delà de 65 ans, les troubles dégénératifs rendent la mesure à ce site squelettique très inexacte) ;
- de techniques autres que la DXA permettant d'évaluer le risque fracturaire, par exemple les ultrasons ;
- des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ;
- de surestimer la probabilité du risque chez des patients ayant récemment reçu un traitement antiostéoporotique exerçant un effet résiduel.

Comme indiqué dans un récent éditorial [20], le questionnaire OMS-FRAX représente un progrès dans la prise en charge de l'ostéoporose. Toutefois, il doit être considéré comme un outil évolutif, nécessitant des mises à jour régulières, comme d'ailleurs tous les documents fournissant des recommandations sur le diagnostic et le traitement de la maladie. Néanmoins, la mesure quantitative rapide, sans coût supplémentaire, du risque absolu à 10 ans, plutôt que celle du T-score qui ne fournit qu'une appréciation relative du risque fracturaire, devrait être plus compréhensible, aussi bien pour les médecins praticiens que pour les patients. Cet outil a en plus l'avantage, par rapport à d'autres questionnaires, d'être facilement accessible à la communauté médicale. Optimalement utilisé, il devrait réduire le nombre de traitements prescrits à des patients ayant un faible risque de fractures et, inversement, permettre de traiter des patients ayant une DMO dans

la zone ostéopénique mais ayant un risque très prononcé de subir une fracture au cours des 10 prochaines années. De futures recherches cliniques permettront certainement d'améliorer la performance du modèle OMS FRAX et, partant, de mieux encore identifier les patients à risque d'ostéoporose, et de traiter uniquement ceux qui nécessitent une prise en charge antifracturaire efficace. ■

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 1994, No 843.
2. Rizzoli R., Kraenzlin M. Approaches to optimizing bone health. in The living skeleton. Roux C (ed.), Wolters Kluwer Health, Paris, France 2007.
3. Papapoulos S., Makras P. Selection of antiresorptive or anabolic treatments for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:514-523.
4. Hamdy N.A. Denosumab: RANKL inhibition in the management of bone loss. *Drugs Today (Barc)* 2008;44, 7-21.
5. Gennari L. Lasofoxifene: a new type of selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:355-367.
6. Silverman S.L., Christiansen C., Genant H.K., et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23(12):1923-34.
7. Robichaud J. and coll. Identification of a nonbasic, nitrile-containing cathepsin K inhibitor (MK-1256) that is efficacious in a monkey model of osteoporosis. *J Med Chem*, 2008, 51, 6410-6420.
8. Li X. and coll. Sclerostin Antibody Treatment Increases Bone Formation, Bone Mass and Bone Strength in a Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2008.
9. Seeman E., Eisman J.A. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust*, 2004, 180, 298-303.
10. Kanis J.A. and coll. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 2007, 18, 1033-1046.
11. Black D.M., Steinbuch M., Palermo L. et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-528.
12. Dargent-Molina P., Favier F., Grandjean H et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145-149.
13. World Health Organization. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Report of a WHO scientific group. 2007.
14. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-1338.
15. Kanis J.A. and coll. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155-162.
16. Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C., et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Jama* 1994;272:1825-1831.
17. Kanis J.A., Black D., Cooper C., et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527-536.
18. Kanis J.A. and coll. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-1244.
19. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-1408.
20. Watts N.B., and coll. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *J Clin Densitom* 2008 ;11 :473-477.

5^e Session d'enseignement SOFOC/ISCD Lyon 27/28 mars 2010

Responsable : Dr Stéphane Martinon

Renseignements : dr St. Martinon Hôpital Saint Joseph. Lyon
et/ou sofoc.christel@sfr.fr

LA JOCONDE : MYSTÈRE OU RÉALITÉ

Dr Frank Simon ● ● ●

Fondation Arthur Vernes, Paris

L

a Joconde a toujours été entourée d'un certain nombre d'hypothèses et de mystère.

Son identité semble actuellement établie : épouse de Francesco del Giocondo, riche commerçant de soie à Florence : Lisa Gherardini dite aussi Mona Lisa. Le tableau semble avoir été peint en 1503 (réf. *Giuseppe Pallenti, universitaire à Florence*). Mona (Monna pour les italiens) est née à Florence en Mai 1479. Le père de Leonardo de Vinci était un notaire influent à Florence et s'occupait des affaires de Francesco del Giocondo, pourvoyeur de tissus de la famille des Médicis : Leonardo vit près de Florence entre 1501 et 1503 à Santissima Annunciata, village du Chianti où la famille Del Giocondo possède une chapelle où Lisa vient prier !

Parmi les hypothèses la concernant, un certain nombre d'auteurs ont évoqué une grossesse en cours ou récente. Une étude récente (Bruno Mottin, conservateur au centre recherche et de restauration des musées de France et celle de l'équipe canadienne (CCNRC) a permis de découvrir que Mona Lisa était coiffée d'un chignon enveloppée d'un « voile de gaze » fin et transparent, porté à l'époque par les femmes enceintes. Le nom de ce voile est « guarnello ». Ces auteurs (*B. Mottin et coll.*) pense que le tableau a été commandé pour commémorer la naissance du deuxième fils des époux Giocondo. Il est donc possible que le sourire de Mona Lisa soit celui d'une mère comblée par cette naissance ! (Réf. « *Au cœur de la Joconde* » J.P Motten, Bruno Mottin, Michel Menu, Geneviève Aitken-Ed. Gallimard. 2006)

Mes observations de médecin, clinicien, rhumatologue concernant ses mains : sa main droite est gonflée, ce qui se voit chez les femmes enceintes ou ayant récemment accouché. Nous connaissons bien en pratique clinique le syndrome du canal carpien chez les femmes enceintes. Léonard de Vinci était un brillant anatomiste. Ses connaissances sur l'anatomie des mains sont parfaites (cf... ses croquis propriétés de la Reine d'Angleterre dans la bibliothèque du château de Windsor). Ces croquis ont été visibles au cours d'expositions temporaires ou reproduits dans des livres. Par ailleurs, la représentation des mains dans les autres tableaux

est anatomique, différente de cette main droite de la Joconde (par exemple la Vierge aux rochers au Musée du Louvre). Par ailleurs, on a des esquisses de mains remarquables en particulier celle prévue pour le portrait de « *Ginevra Benci* » et qui sont minces et parfaitement « anatomiques ». Il est donc probable que Léonard ait représenté la main de Mona Lisa telle qu'elle était au moment où elle a posé ! Les historiens de l'art sont plutôt en faveur de la technique dit du « *sfumato* » pour expliquer l'aspect de cette main.

Dernier argument « anatomique » de son état de grossesse probable : son décolleté où l'on voit la naissance de ses seins, ce qui est inhabituel chez Léonard qui cache le buste de ces représentations féminines !

Francesco del G... a perdu sa première épouse dans les suites de couche et semblait très inquiet après son second mariage sur sa postérité en particulier masculine ! Il avait eu de sa première femme un fils Bartolomeo (né le 24 février 1493) de sa première femme Camilla Rucellai épousé en 1491 et morte en juillet 1494 probablement en suites de couche. Il s'est rapidement remarié : il épouse Mona Lisa en Mars 1495. On a cru que Francesco a été marié 3 fois ce qui a été infirmé par les études des archives. La famille Rucellai était une riche famille florentine, plus noble, riche et connue que les Del Giocondo. Elle était âgée de 16 ans



La Joconde - Léonard de Vinci



Caricature de La Joconde.
Manon Briole, 11 ans

Parmi les hypothèses la concernant, un certain nombre d'auteurs ont évoqué une grossesse en cours ou récente. Une étude récente (Bruno Mottin, conservateur au centre recherche et de restauration des musées de France et celle de l'équipe canadienne (CCNRC) a permis de découvrir que Mona Lisa était coiffée d'un chignon enveloppée d'un « voile de gaze » fin et transparent, porté à l'époque par les femmes enceintes. Le nom de ce voile est « guarnello ». Ces auteurs (B. Mottin et coll.) pense que le tableau a été commandé pour commémorer la naissance du deuxième fils des époux Giocondo. Il est donc possible que le sourire de Mona Lisa soit celui d'une mère comblée par cette naissance ! (Réf. « Au cœur de la Joconde » J.P Motten, Bruno Mottin, Michel Menu, Geneviève Aitken-Ed. Gallimard. 2006)

Mes observations de médecin, clinicien, rhumatologue concernent ses mains : sa main droite est gonflée, ce qui se voit chez les femmes enceintes ou ayant récemment accouché. Nous connaissons bien en pratique clinique le syndrome du canal carpien chez les femmes enceintes. Léonard de Vinci était un brillant anatomiste. Ses connaissances sur l'anatomie des mains sont parfaites (cf. ses croquis propriétés de la Reine d'Angleterre dans la bibliothèque du château de Windsor). Ces croquis ont été visibles au cours d'expositions temporaires ou reproduits dans des livres. Par ailleurs, la représentation des mains dans les autres tableaux est anatomique, différente de cette main droite de la Joconde (par exemple la Vierge aux rochers au Musée du Louvre). Par ailleurs, on a des esquisses de mains remarquables en particulier celle prévue pour le portrait de « Ginevra Benci » et qui sont minces et parfaitement « anatomiques ». Il est donc probable que Léonard ait représenté la main de Mona Lisa telle qu'elle était au moment où elle a posé ! Les historiens de l'art sont plutôt en faveur de la technique dit du « sfumato » pour expliquer l'aspect de cette main. ■

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.

sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Faisant suite aux difficultés d'approvisionnement relatives aux spécialités Altim et Hydrocortancyl, sanofi aventis souhaite vous confirmer que tout est mis en œuvre sur un plan industriel pour revenir à des conditions normales d'approvisionnement du marché, et ce, en étroite collaboration avec l'afssaps. Néanmoins le marché des glucocorticoïdes ayant été fortement impacté par les pénuries du dernier trimestre 2009, la reconstitution et la sécurisation des niveaux de stocks en médicaments va nécessairement prendre plusieurs mois sur l'année 2010. Nous vous confirmons, une fois encore, l'engagement de sanofi aventis à continuer la fabrication et la mise à disposition de ces spécialités dans les meilleures conditions et l'intérêt des patients.

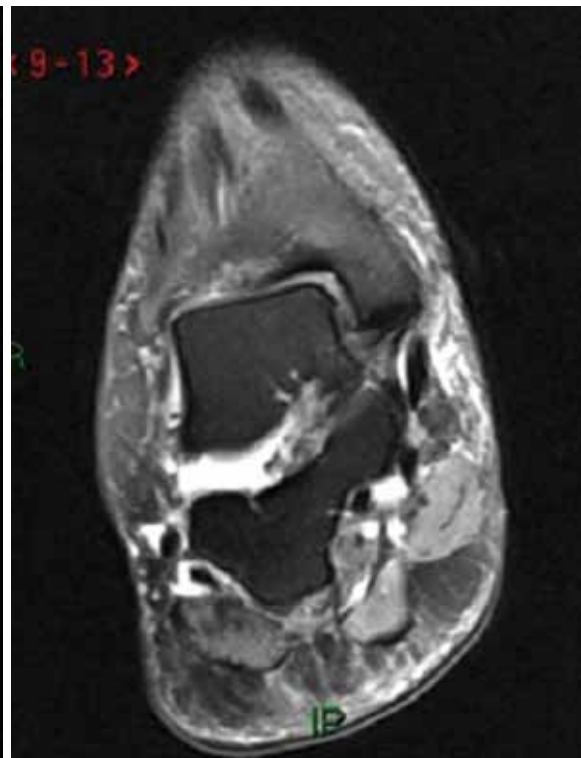
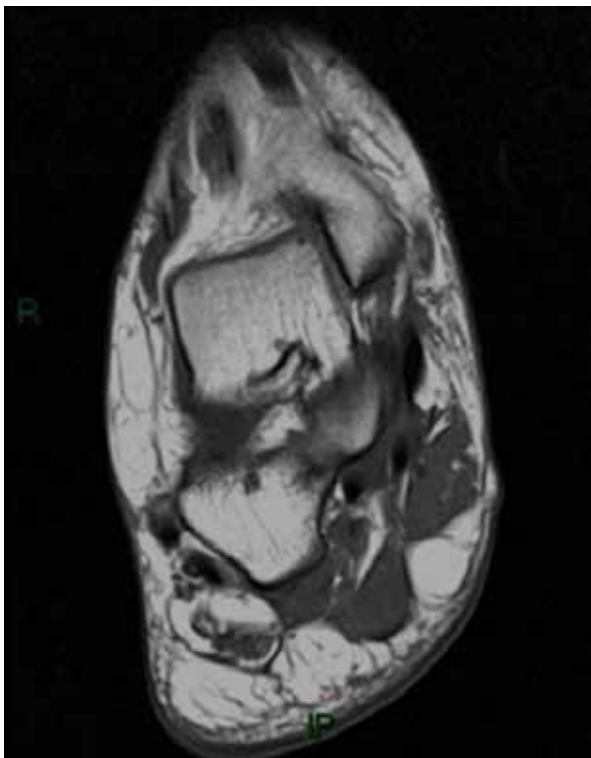
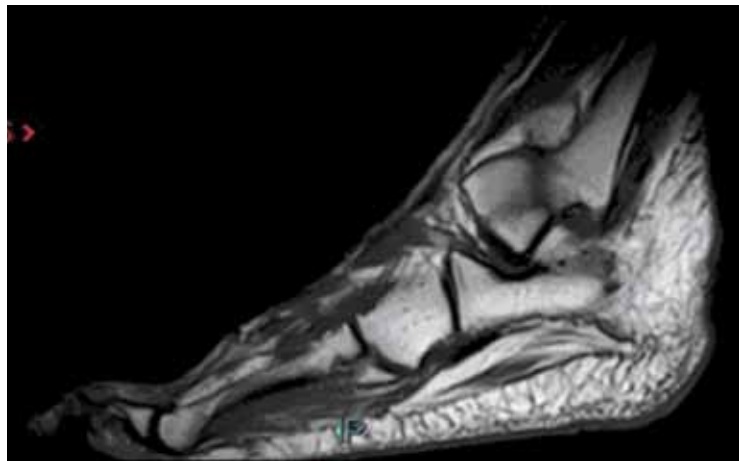
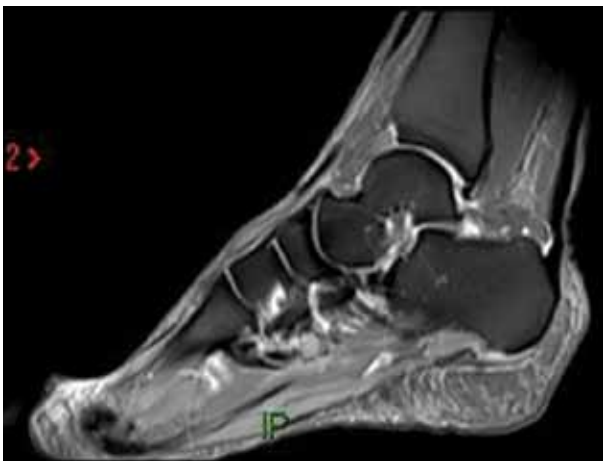
UNE DOULEUR DE L'AVANT PIED

Dr David Petrover - Centre d'imagerie Bachaumont, Hopital Lariboisiere, Paris.

Clinique : Patiente sportive (Pratique du jogging régulier), de 50 ans, présentant des douleurs mal systématisées du versant latéral du pied et de la voûte plantaire, d'apparition progressive.

Questions :

1. Quels sont les anomalies visibles sur l'IRM ?
2. Quel est votre diagnostic ?





DESCRIPTION

1. L'examen IRM met en évidence un discret épaissement de l'insertion du faisceau médial de l'aponévrose plantaire en rapport avec une aponévrosite chronique. Celle-ci peut tout à fait expliquer la symptomatologie douloureuse de l'arrière-pied chez cette marathonnienne.

Ce type de pathologie est d'autant plus fréquent lors de ce genre de pratique sportive. On note, de plus, sur les coupes frontales où elle apparaît le plus évident, l'amyotrophie musculaire marquée du muscle abducteur du V^e.

L'involution graisseuse est complète avec un remplacement graisseux de la loge musculaire. Seul le faisceau de l'aponévrose plantaire sur son versant latéral surligne la face profonde du corps musculaire encore visible.

DIAGNOSTIC Syndrome de Baxter

DISCUSSION

Le syndrome de Baxter correspond à un syndrome canalaire lié à un conflit avec le nerf calcanéen inférieur, 1^{re} branche du plantaire latéral.

Le nerf calcanéen inférieur est une branche distale du nerf tibial postérieur à la partie basse du tunnel tarsien. Il poursuit le nerf plantaire latéral en regard de la malléole médiale et va croiser en plongeant sous le pied, entre le muscle abducteur de l'hallux et le muscle carré plantaire, le long du rebord médial du calcanéum et de la naissance du faisceau médial de l'aponévrose plantaire, avant d'innervier le muscle abducteur du V^e rayon. Il donne à la fois des branches motrices et sensitives. De petites branches motrices innervent le court fléchisseur des orteils, le muscle carré plantaire, et le muscle abducteur propre du V^e. Les fibres sensitives innervent le périoste calcanéen et les faisceaux ligamentaires plantaires.

Les compressions du nerf calcanéen inférieur (neuropathie de Baxter) peuvent être secondaires à des microtraumatismes répétés, en particulier chez les patients joggeurs de la cinquantaine, éventuellement favorisées par la présence d'une épine calcanéenne, ou d'un trouble statique du pied, comme d'une aponévrosite plantaire chronique.(1)

En particulier, la présence d'un œdème inflammatoire lié à l'aponévrosite plantaire diffusant au muscle court fléchisseur des orteils va favoriser un conflit local.

La symptomatologie est souvent difficilement distinguée de celle de la fasciite plantaire, et les deux pathologies peuvent être intriquées.

Un traitement podologique est souvent souhaitable, même si une neurolyse peut-être proposée.

Ce type de pathologie a également été rapporté chez les haltérophiles, probablement favorisée par l'excès de contraintes et de surpoids sur l'arche du pied.(2)

Toutefois, un article récent rapporte un aspect de dégénérescence graisseuse du muscle abducteur propre du V^e chez près de 10 % de patients volontaires asymptomatiques.(3)

Dans cette même étude, le pourcentage de patients présentant une atrophie significative du muscle abducteur propre du V^e (5 à 6 %) était relativement identique à celui du groupe présentant une douleur du pied (4 à 11 %).

Les causes de compression nerveuse sont une compression canalaire entre le fascia des muscles abducteurs de l'hallux et le carré plantaire.

Un œdème musculaire lié à un micro traumatisme musculaire répété peut être à l'origine d'un conflit comme un œdème musculaire par diffusion lié à la présence d'une fasciite plantaire.

Un autre type de conflit est lié à une hyper-pronation, mais parfois à une hypertrophie du carré plantaire ou à la présence d'un muscle accessoire, d'une bourse anatomique anormale, voire inflammatoire. Une phlébite d'un plexus veineux peut également être la cause d'un conflit.

Evidemment, la présence de masse tissulaire entrainera un conflit loco-régional.

Un équivalent de névrite inflammatoire auto-immune ou virale, pourrait également expliquer la fréquence de cette anomalie.

Toutefois, on notera que dans cette étude, près de 30 % des patients présentant une douleur de pied avec amyotrophie musculaire, présentaient également une fasciite plantaire. Dans cette première étude, l'analyse des autres muscles du pied ne mettait en évidence que rarement une dégénérescence graisseuse chez les volontaires des autres muscles, l'abducteur du V^e était le plus souvent atteint.

Pour mémoire, le pied du joggeur, est une pathologie différente liée à un conflit avec le nerf plantaire médial ou une de ses branches distales, lors de son cheminement entre les muscles abducteurs propres de l'hallux et le long fléchisseur des orteils ou court fléchisseur des orteils.

La course à pied en hyper-pronation avec un pied un peu creux, favorise un conflit sur cette branche nerveuse, à l'origine de dysesthésies ou de douleurs sur le versant interne du pied souvent irradiant au gros orteil ou au 2^e orteil. ■

RÉFÉRENCES

1. Imaging of foot and ankle nerve entrapment syndromes: from well-demonstrated to unfamiliar sites. Delfaut EM, Demondion X, Bieganski A, Thiron MC, Mestdagh H, Cotten A. Radiographics. 2003 May-Jun;23(3):613-23. Review.
2. Fatty muscle atrophy: prevalence in the hindfoot muscles on MR images of asymptomatic volunteers and patients with foot pain. Schmid DT, Hodler J, Mengiardi B, Pfirrmann CW, Espinosa N, Zanetti M. Radiology. 2009 Oct;253(1):160-6. Epub 2009 Jul 31.
3. Selective atrophy of the abductor digiti quinti: an MRI study. Recht MP, Groff P, Ilaslan H, Recht HS, Sferra J, Donley BG. AJR Am J Roentgenol. 2007 Sep;189(3):W123-7.
4. Lateral plantar nerve entrapment : foot pain in a power lifter. Am Journ Sport Med. Johnson R., Kirby K et al. Vol 20(5) p619-620.

UNE IMPERFECTION TECHNIQUE LÉTALE

Cour d'appel de Chambéry, 11 octobre 2005

Benjamin Attali - Avocat - *Responsabilité médicale*

L

a responsabilité du médecin peut être engagée en raison d'une imperfection technique d'un geste médical, quand bien même habituellement une telle imperfection n'a pas de conséquence.

LE CAS

Un patient souffrant d'une vive douleur à la jambe, s'étendant progressivement à tout le membre et la fesse gauche, et alors qu'il se trouvait en villégiature à CHAMONIX, va consulter un médecin rhumatologue. Ce dernier décide de procéder le 14 avril 2000 à une infiltration épidurale de DECTANCYL. Immédiatement pris de malaise avec agitation, rougeurs, sensation olfactive hallucinatoire, le patient fut transporté à l'hôpital de CHAMONIX, où il perdit conscience, puis à l'hôpital de SALLANCHES où il mourut le 15 avril 2000 à 7h13.

Un diagnostic de mal épileptique fut posé.

Sur le plan pénal, le Procureur de la république décida d'ouvrir une enquête pour rechercher la cause de la mort. Les examens pratiqués à la demande du procureur de la République de BONNEVILLE mirent en évidence un large foyer de démyélinisation centrale évoquant une myélinolyse centro-pontine.

Les experts désignés dans le cadre d'une recherche des causes de la mort conclurent soit à une mauvaise tolérance à un médicament, comme le TOPALGIC, pris par ce patient anxieux et souffrant d'hypertension artérielle, décompensée par l'agression physique et psychologique que représentait l'injection, soit à un malaise vagal lors d'une possible injection intra-vasculaire, imprévisible malgré l'épreuve du piston qui avait été réalisée par le médecin rhumatologue. Au vu de ces conclusions, le Procureur de la République n'engagea pas l'action publique et le dossier fut classé sans suite.

Sur le plan civil, la veuve, du patient décédé, décida de saisir le Juge des référés du Tribunal de Grande Instance (TGI) de BONNEVILLE en vue d'obtenir réparation du préjudice en lien, selon elle, avec une faute commise par le rhumatologue. Le Juge des référés considéra que la responsabilité du médecin rhumatologue n'était pas sérieusement contestable et a en conséquence condamné le médecin à verser à la

veuve du patient décédé une somme de 30 000 euros à valoir sur la réparation de ses préjudices matériels, économique et moral.

Le médecin rhumatologue décida d'interjeter appel de ce jugement prononcé en référé devant la Cour d'appel de CHAMBERY, dont l'arrêt fait l'objet du présent commentaire.

LE PROBLÈME POSÉ PAR LE CAS

En substance, le problème qui était posé à la cour d'appel de CHAMBERY était de déterminer dans quelle mesure un médecin pouvait voir sa responsabilité engagée en raison d'une imperfection technique d'un geste médical habituellement sans conséquence sur l'état de santé du patient.

LE RAPPORT D'EXPERTISE

La Cour d'appel ordonna une expertise.

Les conclusions de l'expert furent les suivantes :

- le patient, âgé de 47 ans, cadre administratif de la CPAM de MANTES LA JOLIE, était sensible aux allergies dues aux piqûres d'insectes, souffrait d'hypertension et d'hypercholestérolémie, contrôlées par le traitement médical, et manifestait des tendances hypochondriaques... qu'il a ressenti dans le membre inférieur gauche une douleur jugée insupportable qui l'a amené à consulter le médecin rhumatologue, connu pour traiter les problèmes lombaires à l'origine de ces douleurs ; que tout autre traitement s'étant révélé vain, ce médecin, après avoir constaté l'abolition du réflexe rotulien gauche, a, dans l'urgence d'un imminent retour du patient en région parisienne, procédé, avec l'accord du patient, à une infiltration épidurale, technique dont il a une grande habitude, une grande expérience et une grande maîtrise ; que le malaise est survenu dans les minutes qui ont suivi l'injection,



- au vu des symptômes développés par le patient, il n'est pas concevable que le liquide injecté soit resté, comme il aurait dû le faire, dans l'espace épidural,
- la seule explication possible, en dépit de l'expérience du rhumatologue, est que l'injection a été faite de façon erronée, et qu'il y a eu diffusion par voie intradurale d'une dose importante de DECTANCYL, médicament qui s'est révélé irritant et toxique sur la sphère encéphalique,
- la myélinolyse pontine, révélée par les examens anatomopathologiques complétant l'autopsie, est la traduction anatomique la plus indiscutable de l'atteinte aiguë par un produit toxique à l'origine d'une encéphalopathie toxique,
- seul le produit injecté et non une fuite du liquide céphalo-rachidien, aux conséquences nécessairement bénignes, est à l'origine du décès en se diffusant anormalement dans les espaces arachnoïdiens, jusqu'à la sphère encéphalique, le tronc cérébral et le cortex cérébral, provoquant le mal épileptique fatal.

LA DÉCISION DE JUSTICE

La Cour d'appel de CHAMBERY a jugé que si l'injection de DECTANCYL était justifiée, l'imperfection technique a consisté dans son caractère intrathécale (intradurale) et non épidurale, quand bien même habituellement une telle imperfection n'a pas de conséquence ; qu'elle était en outre imprudente, car précipitée en l'absence d'imagerie médicale sur un patient qu'il ne connaissait pas ; que l'importance de la dose administrée imposait une attention redoublée lors de l'injection, afin de prévenir toute diffusion dans les espaces arachnoïdiens jusqu'à la sphère encéphalique, le tronc cérébral et le cortex cérébral.

En conséquence, la Cour a décidé que la preuve d'une faute du médecin avait été rapportée et a en conséquence confirmé le jugement du Juge des référés du TGI de BONNEVILLE en ce qu'il a admis l'indemnisation de la veuve du patient décédé.

LES OBSERVATIONS DE L'AVOCAT

L'arrêt de la Cour d'appel de CHAMBERY rendu le 11 octobre 2005 et qui fait l'objet de la présente analyse permet de cerner les contours de la faute en matière de geste médical. Dans l'espèce commentée, le médecin rhumatologue avait essentiellement commis deux fautes qui par leur conjugaison se sont révélées fatales pour le patient puisque celui-ci en est décédé.

1. L'imperfection technique

Tout d'abord, une imperfection technique de l'infiltration pratiquée par le médecin rhumatologue. L'imperfection technique peut se définir comme une erreur dans le geste médical. Dans l'affaire commentée cette imperfection technique a consisté à procéder à une infiltration intradurale, alors qu'une infiltration épidurale aurait dû être pratiquée. **L'imperfection technique doit être distinguée de l'erreur dans le choix du traitement ou du geste médical.**

En effet, alors que dans le cas de l'imperfection technique, la décision de recourir à un traitement a été bonne mais que la réalisation effective du geste médical n'a pas été conforme à cette décision, dans le cas de l'erreur dans le choix du traitement ou du geste médical, c'est le choix lui-même qui est erroné car non-conforme aux données acquises de la science.

Dans l'affaire commentée, le rhumatologue avait choisi de pratiquer le bon geste mais la réalisation du geste fut imparfaite.

En effet, le rhumatologue voulait procéder à une infiltration épidurale mais n'y est pas arrivé, et une infiltration intradurale a été réalisée.

Habituellement, cette imperfection technique est sans conséquence pour le patient, et cette première erreur aurait pu être sans conséquence en l'espèce, si le médecin rhumatologue n'en avait pas commis une deuxième.

2. L'imprudence du geste médical

Cette seconde erreur s'est caractérisée par l'imprudence du geste réalisé par le médecin. Le geste médical (l'infiltration) était imprudent pour deux raisons qui ont été relevées par la Cour.

Tout d'abord, le geste médical était imprudent car précipité en l'absence d'imagerie médicale sur un patient qu'il ne connaissait pas. En effet, l'état de santé spécifique du patient imposait un traitement particulier et le rhumatologue ignorant cet état de santé, aurait dû compléter la connaissance de son patient par la réalisation d'imagerie médicale, ce qu'il n'a pas fait.

Ensuite, l'infiltration pratiquée par le rhumatologue, en raison de l'importance de la dose administrée, imposait une attention redoublée lors de l'injection, afin précisément de prévenir toute diffusion dans les espaces arachnoïdiens jusqu'à la sphère encéphalique, le tronc cérébral et le cortex cérébral. C'est donc la quantité du produit administré qui a également été prise en compte par la Cour pour qualifier d'imprudente l'infiltration réalisée par le rhumatologue.

L'imprudence du rhumatologue dans l'espèce commentée, conjuguée avec l'imperfection technique de l'infiltration, fut fatale pour le patient alors qu'en elle-même, cette imperfection technique est habituellement sans conséquence sur l'état de santé du patient.

CONCLUSION

Un médecin peut être condamné en raison d'une imperfection technique d'un geste médical, quand bien même habituellement une telle imperfection n'a pas de conséquence.

L'hypothèse de l'imperfection technique est celle dans laquelle la décision de recourir à un traitement a été bonne mais dont la réalisation effective du geste médical n'a pas été conforme à cette décision. ■



En direct de la Fédération des Médecins Spécialistes de France

Djamel DIB, Président de la FMSF

La Convention médicale de 2005 est derrière nous. Sa reconduction n'a pas été souhaitée par ceux qui l'ont signée, portée et défendue.

Le règlement arbitral se déploie avec les incertitudes que l'on imagine pour la profession. Le système conventionnel actuel a montré ses limites, il est inégalitaire pour les médecins pour plusieurs raisons :

- Le conditionnement des revalorisations d'honoraires à des mesures d'économie impactant de façon comptable notre pratique n'est plus soutenable.
- Quid d'une Convention qui ne met pas à l'abri les médecins, sensés être protégés par le contrat conventionnel, par des mesures législatives imposées annuellement par les PLFSS successifs, certaines spécialités dont radiologie et la rhumatologie en ont fait l'amère expérience.
- Une réglementation de plus en plus tatillonne qui n'hésite pas à persécuter les médecins pour des prises en charge qui sortent du chemin tracé ou pour des papiers mal remplis. Dernièrement, la CNAMTS a même donné des consignes aux CPAM locales pour demander des précisions à des médecins secteur 2 sur le niveau des compléments d'honoraires facturés aux patients.
- Enfin, un environnement qui ne nous garantit pas dans combien de temps les tarifs cibles de la CCAM technique sans actes perdants vont être atteints et pourquoi la CNAMTS reste sourde aux demandes réitérées de la FMF pour réviser le coût de la pratique.

L'évolution des honoraires des rhumatologues en euros constants entre 2000 et 2007 a souffert de cet environnement conventionnel. En effet, le taux de croissance annuel moyen pour cette spécialité a été de 1,2 % (Drees / Etudes et Résultats N° 686 Avril 2009), la forte baisse enregistrée en 2005 été modérément compensée.

Nous arrivons à un point crucial où une rupture avec cette escalade négative s'impose et la FMF demandera que les points suivants soient intégrés dans le règlement arbitral :

- Dans le cadre de la prise en charge complexe des pathologies chroniques nous proposons des mesures dérogatoires qui consistent à permettre aux rhumatologues de pouvoir cumuler l'acte technique effectué avec l'honoraire de consultation.
- Etablir une consultation de suivi semestrielle, en dehors de l'acte de consultant, pour cette même cible populationnelle qui sera cotée C2 avec une garantie de traçabilité du contenu de cet acte.

Nous sommes persuadés que la mutualisation de nos actions va nous permettre de faire bouger les lignes dans un système où l'exercice médical est soumis à une forte mutation aggravée par une démographie défailante.



Règlement arbitral

Bertrand Fragonard avance en terrain miné

● Catherine Sanfourche, Paris

L'

arbitre a désigné jusqu'au 15 avril pour rédiger le texte du règlement arbitral qui s'appliquera jusqu'à la conclusion d'une nouvelle convention médicale. Un exercice difficile alors que le front tarifaire s'organise chez les médecins.

Les miracles sont rares. Et c'est pourtant bien un miracle qu'il aurait fallu pour que les partenaires conventionnels parviennent, à la fin de l'année dernière, à conclure une nouvelle convention pour cinq ans !

Non seulement il n'y avait pas grand chose à négocier sur la table -et surtout pas de revalorisations tarifaires !- mais encore, le 11 décembre, la ministre de la Santé, Roselyne Bachelot, se disait « dubitative » quant à une nouvelle convention, et confirmait qu'il y aurait bien un règlement arbitral en attendant une future convention, qui n'interviendrait qu'après les élections des Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) -installées par la loi HPST- et une enquête de représentativité...

Ce même jour, la CSMF claquait la porte des négociations de la dernière chance, et quelques jours plus tard, le SML en faisait autant.

« A partir du moment où ce qu'on fait est torpillé de l'extérieur par la ministre, qui de toute façon annonce un règlement arbitral et dénonce l'accord sur le secteur optionnel, il n'y a aucune raison de continuer à discuter », tranchait Michel Chassang, le président de la CSMF.

Quant à Christian Jeambrun, le président du SML, il annonçait que le SML ne reviendrait pas s'asseoir à la table des négociations « sans la C=CS et la revalorisation des spécialités cliniques, grandes oubliées des négociations ».

Il ne restait plus au directeur de l'UNCAM, Frédéric van Rookeghem, qu'à constater la rupture des négociations conventionnelles et à saisir officiellement, le 15 janvier dernier, Bertrand Fragonard, président délégué du Haut conseil de la famille, en qualité d'arbitre, en vue de la rédaction d'un règlement arbitral. Lequel a jusqu'au 15 avril pour remettre sa copie à la ministre de la Santé, l'ultime... arbitre ! Le moins que l'on puisse dire est que la mission de Bertrand Fragonard est de celle qu'on peut qualifier d'impossible...

En effet, Roselyne Bachelot a prévenu : le règlement arbitral devra être « neutre » et « ne sera pas le lieu ni le moment de discussions tarifaires approfondies ». Oui, mais... Ayant consulté l'ensemble des partenaires, Bertrand Fragonard a pu constater que -une fois n'est pas coutume- tous les syndicats médicaux représentatifs sont sur la même longueur d'onde : il n'est pas question que le règlement arbitral soit un *statu quo* tarifaire.

La CSMF « exige » que ce texte « solde la convention 2005 », et à ce titre, « exige l'application immédiate du tarif de la consultation du médecin généraliste à 23 € et de la visite à domicile à 33 €, l'assouplissement des règles d'application du C2 consultant, et la mise en œuvre de la 3^e et dernière tranche de CCAM technique sans acte perdant ». Pas question d'un règlement arbitral qui serait un « ni-ni », prévient la confédération, qui voile à peine la menace : si tel était le cas, les médecins pourraient aller prendre leur dû... D'ailleurs, les généralistes confédérés sont très clairs : si le 11 avril prochain, le règlement arbitral démarre sans le C à 23 euros, l'UNOF appellera les généralistes à l'appliquer. De leur côté, MG France, Union Généraliste, le SNJMG et l'Union collégiale ont lancé comme mot d'ordre l'application du CS pour les généralistes qualifiés spécialistes. Le SML n'est pas en reste qui souhaite aussi un règlement arbitral avec « le CS pour tous », l'extension du C2 et la révision de la nomenclature des actes techniques. Quant à la FMF, outre le CS revendiqué par ses généralistes (Union Généraliste), elle réclame « une bouffée d'oxygène » pour les spécialités cliniques, notamment les rhumatologues.

La même unanimité syndicale prévaut à propos des mesures coercitives envisagées par le directeur de l'UNCAM pour généraliser la télétransmission : à partir du 1^{er} mai prochain, les médecins récalcitrants devraient s'acquitter d'une pénalité de 50 centimes par feuille de soins papier. Par ailleurs, l'aide à l'informatisation serait limitée à 0,04 € par FSE (elle est actuellement de 0,07 €) et à un forfait annuel de 200 €. Les médecins jugent ces mesures inacceptables. Et ce ne sont pas les propos de Christian Saout, le président du CISS, qui risquent de les apaiser ! Certains syndicats ont déjà menacé de lancer un mouvement de grève de la télétransmission...

Enfin, élections des URPS obligent, la campagne est ouverte, et il ne faut donc pas s'attendre à voir les syndicats tenter de calmer le jeu, mais bien au contraire à faire montre de surenchère électoraliste. L'arbitre Bertrand Fragonard avance décidément en terrain miné. Il est réputé être un homme de consensus et de dialogue, tant mieux ! Espérons qu'il est aussi fort en maths pour parvenir à résoudre un bien difficile problème : quel contenu pour un règlement arbitral qui devra contenter Bercy, le ministère de la Santé, l'assurance maladie, et les médecins ? ■

DPC : l'étatisation de la formation se confirme

Catherine Sanfourche, Paris ● ● ●

L

a première version de quatre projets de décrets sur le Développement professionnel continu (DPC) avait suscité la colère des médecins. Une nouvelle mouture circule qui ne concerne plus que deux projets de décrets, et ne rassure nullement les médecins.

Les quatre projets de décrets relatifs au Développement Professionnel Continu (DPC) avaient soulevé, à la fin de l'année dernière, un tollé chez les médecins qui y voyaient la mainmise de l'Etat sur leur formation, ficelée dans un modèle unique de mise en œuvre, sans que la profession ait son mot à dire. Ils dénonçaient un véritable « hold up » de l'argent conventionnel par l'organisme de gestion, sans qu'aucun professionnel de santé n'intervienne dans la redistribution de cet argent. Lequel organisme de gestion pourrait enregistrer des organismes de DPC sans l'avis du Conseil Scientifique Indépendant (CSI). Quant au Conseil national de DPC, constitué de 27 membres, il était réduit à un rôle de figurant.

La profession s'était également émue d'une double filière, nationale et régionale, ce qui ouvrait la possibilité aux futures ARS de faire des appels d'offres en toute autonomie, sans obligation de prendre l'avis du CSI. Enfin, l'obligation pour les praticiens de participer à des groupes de territoire, outre qu'elle réduisait la formation à une seule modalité ne paraissait pas très réaliste, en particulier pour les spécialistes, moins nombreux que les généralistes et plus disséminés.

Une réunion organisée par le cabinet de Roselyne Bachelot et qui réunissait tous les acteurs avait un peu rassuré la profession.

« Ce jour-là, nous avons eu l'impression plutôt bonne que le cabinet ministériel était prêt à amender ces textes, explique Bernard Ortolan, président du Conseil national de FMC des médecins libéraux. En particulier, la création d'une commission tripartite réunissant le CSI, l'OGDPC et les CNDPC, était envisagée -et semblait acquise- qui aurait limité les pouvoirs de l'organisme gestionnaire, et redonné sa place à la profession via le CNDPC. Nous avions aussi reçu des assurances quant à un contrôle par le CSI des appels d'offre régionaux. » Le temps a passé, et tout récemment, les textes de deux projets de décrets en date du 1^{er} février ont circulé « qui font s'écrouler toutes ces belles promesses », s'alarme Bernard Ortolan. « Il n'y a pas trace d'une commission tripartite, le niveau régional demeure avec un renforcement du rôle des URPS et des ARS, et l'OGDPC garde tout contrôle. Certes, le CSI évaluerait les critères d'enregistrement d'un organisme, mais au final c'est l'OGDPC qui décidera au regard de son indépendance et de son financement. Quant au CNDPC, il reste totalement dépourvu de tout pouvoir. C'est bien d'une étatisation de la formation dont il s'agit. On fait mine de consulter la profession, mais je pense qu'on se fout de nous ! Le gouvernement ne veut pas de la profession dans la gestion du DPC, et il est en train de mettre en place un dispositif national de normalisation des pratiques médicales. » ■

9^e Congrès National de la Fédération Française de Rhumatologie

Vendredi 12 et Samedi 13 Mars 2010

Hôtel Méridien Montparnasse, Paris





Brèves



Mission Legmann : mauvais départ

On sait qu'appelant à une « refondation » de la médecine libérale, Nicolas Sarkozy a demandé au président de l'Ordre des médecins, Michel Legmann, de dresser un « état des lieux » et d'élaborer des propositions pour « un nouveau modèle de soins de premier recours qui fasse toute sa place à la médecine libérale, un modèle attractif ». L'annonce de ce « remake » des états généraux de l'organisation des soins (EGOS) a été modérément appréciée par les syndicats médicaux qui ont tendance à y voir une façon de remettre à plus tard la satisfaction de leurs revendications. Les noms de certains des experts qui entoureront Michel Legmann dans son travail les ont plutôt inquiétés : le député Yves Bur (UMP), l'ancien membre du cabinet de Roselyne Bachelot – l'un des rédacteurs de la loi HPST- et actuel directeur de cabinet du préfigurateur de l'ARS de Paca, Norbert Nabet, sont à leurs yeux des anti-libéraux notoires. Quant à Christian Saout, le président de la Conférence nationale de santé et du Ciss (collectif interassociatif sur la santé), sa petite phrase sur les sacs à main et les playmobils que les médecins auraient achetés avec l'argent qu'ils ont perçu pour l'informatisation de leurs cabinets, il n'est pas sûr qu'il ait mesuré l'impact qu'elle pouvait avoir sur les médecins dans le contexte actuel... Ce qui est certain, c'est que la condamnation de ses propos est unanime. La CSMF, qui poursuit Christian Saout en justice pour diffamation, a boycotté son audition du 16 février dernier, et « n'apportera pas son concours à la Commission Legmann tant que ses animateurs ne prendront pas leurs responsabilités ». Le SML « applaudit » à cette décision, boycotte aussi la commission, et « fait appel à l'unité syndicale autour du mot

d'ordre de grève de la télétransmission lancé dans l'attente de la démission de Mr Christian Saout ». Quant à la FMF, qui s'est rendue à son audition, elle « a pris acte de la non démission de Christian SAOUT et a constaté son absence au cours de cette audition en s'interrogeant sur le bien fondé de son maintien dans la mission ». Avec un retard qui lui a été amèrement reproché par les syndicats de médecins, le président de l'Ordre a « fermement » condamné les propos de Christian Saout.

Pour la « refondation de la médecine libérale en France », c'est mal parti ! ■

Lancement de la phase technique préalable à la réforme des consultations

Les négociations de la CCAM des actes cliniques pourraient se rouvrir prochainement. En tout cas, un appel d'offres est ouvert pour le recrutement d'une société prestataire à même d'acheminer, auprès de 12 à 14 000 médecins puis d'exploiter un questionnaire relatif à l'activité de consultations. En l'espace de deux demi-journées, les médecins répondants devront documenter le contenu d'une quinzaine de leurs consultations sur deux demi-journées. Pour la Caisse, il s'agit d'explorer le sujet avant de s'avancer sur une typologie des actuelles consultations, préalable à toute « hiérarchisation ». Les candidats ont jusqu'au 16 février pour se manifester.

L'UMESPE/CSMF et la FMF-Spécialistes ont salué avec satisfaction l'ouverture du processus devant amener à la négociation du chantier promis depuis... 2005 ! Initialement, la CCAM des actes

cliniques aurait dû voir le jour en 2006, dans la foulée de la CCAM des actes techniques.

Vu que la phase de désignation du prestataire avait été prévue lors d'une réunion le 25 mars 2009, il y a un an, il serait vain d'attendre le produit de cette « typologie » avant 2011... Alors seulement pourront s'ouvrir, peut-être, les discussions politiques ! ■

ONDAM : Pétain se resserre

A l'occasion de la première conférence sur les déficits publics destinée à définir la méthode nécessaire pour « équilibrer les comptes de l'Assurance maladie », le président de la république a confié à Raoul Briet, conseiller-maître à la Cour des comptes et membre du collège de la Haute autorité de santé, la direction d'un groupe de travail chargé d'améliorer le pilotage des dépenses d'assurance maladie. Ce groupe devra proposer, d'ici au mois d'avril, pour la deuxième conférence sur les déficits publics, des outils de régulation capables de « fonctionner de façon quasi automatique pour assurer une bonne maîtrise des dépenses et donner plus de visibilité aux professionnels de santé et aux assurés qui connaîtraient à l'avance les mesures susceptibles de se déclencher en cas de dérapage des dépenses », a indiqué Eric Woerth. Selon le ministre des Comptes publics, le comité d'alerte, instauré par la réforme de l'Assurance maladie de 2004, s'est montré insuffisant pour encadrer la progression des dépenses, l'ONDAM n'ayant de ce fait jamais été respecté depuis sa création. Les outils de régulation devront être d'autant plus efficaces que l'ONDAM devrait être revu à la baisse, à 2 %, voire moins, selon Eric Woerth, pour réduire les dé-





ficits publics. Que les patients et les médecins se le tiennent pour dit : les lendemains ne sont pas prêts de chanter ! Augmentations de franchises et forfaits, remboursements sont dans l'air pour les uns, reversements d'honoraires ou lettres clés flottantes pour les autres... ■

Sarkozy soigne les campagnes

En clôture des Assises de la ruralité, Nicolas Sarkozy a annoncé la création de 250 maisons de santé supplémentaires à l'horizon 2013, financées pour partie par l'Etat et l'Assurance maladie, et qui ouvriront suivant un plan triennal signé entre l'Etat et les collectivités territoriales.. Réaffirmant son attachement à la médecine libérale et à la liberté d'installation, le président de la république a cependant souligné que « *les citoyens des territoires ruraux, qui acquittent la CSG et leurs cotisations comme ceux des centres-ville, sont en droit d'attendre une présence médicale normale* ». Dans cet objectif d'accès aux soins partout, Nicolas Sarkozy a également annoncé que, conformément à la loi HPST, 400 bourses seront accordées à la rentrée prochaine aux étudiants en médecine s'engageant à exercer au moins dix ans dans les territoires sous-médicalisés. Ce dispositif devrait être reconduit chaque année pendant dix ans.

Le LEEM souhaite une convention avec l'UNCAM

C'est avec le seul Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) que l'industrie pharmaceutique contractualise depuis 17 ans. Mais 2010 devant être

« l'année des nouvelles alliances », Christian Lajoux, le président du LEEM, souhaite pouvoir « trouver les voies du conventionnement avec l'UNCAM » sur certains sujets, le bon usage du médicament, la formation, la prévention, l'éducation thérapeutique ou encore les logiciels d'aide à la prescription. Une façon pour les entreprises du médicament de signifier qu'en tant qu'acteur majeur de la santé, elles n'entendent pas laisser les seuls médecins négocier avec l'Assurance maladie quand il s'agit de prescription. ■

La DHOS devient la DGOS

Inscrite dans le cadre de la redéfinition du rôle des administrations centrales issue de la Révision Générale des Politiques Publiques (RGPP), et dans la perspective du pilotage national des ARS, la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, la DHOS, devrait devenir sous peu la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Déjà en 2000, la transformation de la direction des hôpitaux (DH) en DHOS avait marqué la volonté d'associer la médecine de ville à la médecine hospitalière.

La création d'une nouvelle direction commune -jusque dans son appellation qui ne comporte plus de référence à l'hôpital- semble indiquer une volonté de tourner résolument le dos à une conception hospitalo-centrée de notre système de soins. Premier -et vaste chantier- pour la nouvelle DGOS : structurer l'offre de *premier recours* qui a été défini pour la première fois dans la loi HPST. Cela signifie définir la gamme de soins faisant partie de ce premier recours, les conditions d'accessibilité du patient à ce premier recours,

et déterminer le ou les statuts juridiques appropriés à la coopération entre les différents professionnels de santé, libéraux prioritairement. ■

Le « pharmacien correspondant » ne plaît pas aux médecins

Le pharmacien d'officine a été attaché par la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires, article 38) à la définition des soins de « *premier recours* ».

En application de cette disposition, un projet de décret d'application prévoit de lui conférer, dans le cadre d'une maladie chronique, le droit de « *renouveler périodiquement un traitement, ajuster au besoin sa posologie et effectuer des bilans de médication selon un rythme défini par le protocole* ». Premier à réagir, le SML s'insurge contre cette possibilité qu'elle qualifie de « *machination absurde* » contre les médecins, et réclame, si les pouvoirs publics persistent dans cette voie, « *le droit pour les médecins libéraux de délivrer dans leurs cabinets tout type de médicament de première intention* ». Où l'on voit que « *it's a long way* » pour développer les coopérations interprofessionnelles. Tous les ordres professionnels médicaux ou paramédicaux se sont récemment unanimement dressés contre un décret publié le 31 décembre dernier et qui remet aux directeurs d'ARS la responsabilité d'autoriser ou non ces coopérations. ■

Catherine Sanfourche, Paris



LA BOURSE SIRIUS, UNE INITIATIVE DES LABORATOIRES UCB PHARMA « MÉCANISME D'ACTION DES ANTI-TNFα ET VARIABILITÉ D'UNE RÉPONSE »

Cette bourse représente une dotation annuelle de 60 000 € destinée à financer un ou plusieurs projets de recherche fondamentale sur « le rôle du TNFα dans l'inflammation et/ou le mode d'action des anti-TNFα » qui auront été évalués et sélectionnés par un comité d'experts scientifiques.

Pour cette première édition, la bourse **SIRIUS** récompense 2 équipes de recherche : une équipe de Toulouse et une équipe de Strasbourg :

- Monsieur **Jean Frédéric Boyer**, médecin, rhumatologue au CHU de Toulouse, pour son projet sur la caractérisation du *reverse signalling* induit par les anti-TNFα ;

- Madame **Ghada Alsaleh**, pharmacien, chercheur à l'université de Strasbourg, pour son projet sur un nouveau mode d'inhibition du TNFα impliquant un micro-ARN, miR-346.

Pour le Dr **Jean-Michel Joubert**, Dr des Affaires gouvernementales UCB France, « Continuer à soutenir la recherche sur les anti-TNFα est pour UCB un moyen de prolonger la recherche fondamentale et clinique qui ont conduit au développement et aujourd'hui à l'AMM européenne de **Cimzia®**, premier anti-TNFα, fragment Fab' d'anticorps, univalent et pégylé, pour la prise en charge des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée et sévère. »

Le Pr **Xavier Mariette**, chef du service de Rhumatologie à l'hôpital Bicêtre et membre du jury de la bourse, a conclu par les mots suivants : « L'utilisation des anti-TNFα a profondément modifié la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques et plus particulièrement de la polyarthrite rhumatoïde en permettant de tendre aujourd'hui vers un objectif ambitieux de « rémission ». Cependant, en pratique, on constate que certains patients ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles, qu'un patient peut répondre à une biothérapie et pas à une autre, ou encore que cette réponse peut varier au cours du temps. Par ailleurs, on ne connaît toujours pas les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNFα. Ainsi, on ne dispose pas encore des éléments permettant de mettre en place une véritable stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient. Toutes ces questions doivent faire l'objet de recherches pour une meilleure utilisation de ces nouveaux agents thérapeutiques ».

NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTÉOPOROSE AMGEN AU CŒUR D'UNE DÉCOUVERTE FONDAMENTALE

Conférence de Presse, Congrès SFR, 30.11.2009

La mise au point d'une biothérapie adaptée au traitement de l'ostéoporose constitue indéniablement un facteur d'évolution majeure dans la prise en charge de cette

maladie. Si l'on considère que chaque femme après 50 ans court un risque global de fracture d'environ 40 %, l'identification des protéines-clés du métabolisme osseux (ostéoprotégérine, RANK et RANK Ligand), qui a permis la compréhension du rôle central de ce système dans la différenciation, le l'activation et la survie des ostéoclastes, représente une découverte d'importance capitale.

Encore faut-il préciser la manière dont les patients et leurs médecins appréhendent la maladie ostéoporotique. Le Pr **Thierry THOMAS** (Saint-Étienne) a présenté les résultats d'une enquête multinationale, réalisée par téléphone auprès de médecins ayant au moins 3 à 35 années d'expérience dans le traitement de patientes ostéoporotiques, et auprès de patientes âgées de 55 ans et +, diagnostiquées et traitées. D'après cette enquête, les patientes prétendent être mieux informées sur leur ostéoporose que ne le suggèrent les données ; mais elles sont incapables d'identifier les facteurs de risque de la maladie, pensent que celle-ci fait partie du processus de vieillissement et ne comprennent pas l'importance de l'observance du traitement. Plus que leurs médecins, les patientes s'inquiètent de l'impact de l'ostéoporose sur leur qualité de vie, craignant de subir des fractures osseuses, de perdre leur capacité d'activité et de devenir dépendantes. Elles souhaiteraient bénéficier d'outils faciles à comprendre, permettant un meilleur dialogue avec leurs médecins et les autres patientes, afin que leur prise en charge soit facilitée. Pour leur part, les médecins abondent dans ce sens, en recherchant tous les moyens d'améliorer leur communication avec les patientes.

L'outil **Osteo Link®** constitue une solution de proximité pour améliorer la prise en charge de l'ostéoporose. Elaboré par l'*International Osteoporosis Foundation*, il met en réseau le patient, son médecin, son entourage, les médias et les associations internationales de lutte contre la maladie. Des rencontres en ligne et des réunions de patients sont organisées afin d'améliorer les échanges. Ce programme se développe actuellement dans divers pays européens. Un bilan de sa mise en place sera présenté lors du prochain congrès ECCEO (juin 2010).

Le Pr **Philippe ORCEL** (Paris) a rappelé les caractéristiques des biothérapies, comparativement aux médicaments traditionnels. Il s'agit de macromolécules produites dans des systèmes vivants, créées à partir d'acides aminés et d'acides nucléiques, dont l'action se fait par des voies biologiques tout à fait définies, de manière extracellulaire, avec un mécanisme d'action ciblé. En matière d'ostéoporose, l'intérêt pour les traitements par biothérapie a commencé en 1998, lors de l'identification de l'ostéo protégérine, régulateur de densité osseuse, puis du système RANK/ RANK Ligand. Celui-ci joue un rôle dans la régulation de la DMO, la régulation de la résorption dépendant de l'équilibre RANK/OPG, tous deux sécrétés par l'ostéoblaste. Le RANK Ligand est le médiateur essentiel de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes. L'ostéo protégérine en est l'inhibiteur naturel. La recherche d'une biothérapie susceptible d'intervenir dans ce processus a conduit à l'identification du denosumab, dont le programme d'études a débuté en 2004.

L'apparition de ce nouveau produit modifie quelque peu le panel des traitements disponibles pour l'ostéoporose. L'exposé du Dr **Claude BENHAMOU** (Orléans) recense les traitements actuellement disponibles, réducteurs de résorption (bisphosphonates, SERMs, œstrogènes et dérivés, calcium, calcitonine), stimulateurs

de formation (parathormone), réducteur de résorption et stimulant de la formation (ranélate de strontium) et autres (vitamine D, diurétiques thiazidiques). En matière d'organisation de traitement, il reste beaucoup à faire : chez les médecins généralistes, 30 % des patients diagnostiqués ne bénéficient pas d'un traitement spécifique, le chiffre étant de 26 % chez les rhumatologues, et 27 % chez le gynécologue, et ce pour de multiples raisons. Par ailleurs, même si un traitement spécifique et mis en œuvre, se pose très souvent le problème d'une observance souvent désastreuse : au bout d'un an, 42 % seulement des patients traités continuent leur traitement sans interruption, augmentant ainsi de façon considérable le risque de survenue de fractures. Des médicaments plus efficaces, mieux tolérés, de prise plus facile et moins contraignante sont indispensables, à inclure dans des stratégies thérapeutiques mieux définies avec une meilleure information de la patiente. Dans cet éventail thérapeutique, le futur est riche en nouveautés : nouveaux SERMs, SARMs, anti cathepsine K, anti sclérostine. Le denosumab, pour sa part, inhibe sélectivement l'action du RANK Ligand, et donc la formation des ostéoclastes, leur fonction et leur survie. Les premières études réalisées permettent de témoigner de son efficacité et de sa bonne tolérance.

CELEBREX® : EXTENSION D'INDICATION DANS LA SPA

La Commission de la Transparence, en date du 21 octobre 2009 a accordé à CELEBREX® une extension d'indication pour le soulagement des symptômes de la spondylarthrite ankylosante.

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique affectant principalement le rachis, mais pouvant impliquer d'autres articulations (sacro-iliaques, articulations périphériques). La SPA peut également induire ou s'associer à d'autres atteintes extra-osseuses (œil, intestin, peau,...). Elle est source de douleurs, et d'un enraidissement progressif induisant une gêne fonctionnelle, une diminution de l'activité quotidienne des patients et de leur qualité de vie. L'intérêt de CELEBREX® et le service médical rendu (SMR) dans cette indication sont ainsi désormais officiellement reconnus.

CELEBREX®, comme tous les AINS, est un médicament de première intention dans le soulagement des symptômes de la spondylarthrite ankylosante. Lors de la publication du Journal Officiel du 11 décembre 2009, CELEBREX® a obtenu une ASMR de niveau V et une inscription au remboursement de l'indication « spondylarthrite ankylosante ». CELEBREX® est remboursé à 65 % par l'assurance-maladie.

CICATENDON®, LABORATOIRE LABRHA UN AUTRE TRAITEMENT POUR LES TENDINOPATHIES

Communiqué, SFR, 1^{er} décembre 2009

Les tendinopathies représentent le deuxième motif de consultation en rhumatologie. Elles regroupent tendinites, ténosynovites, tendinobursites, enthésites et tendinoses ; on y rapporte également les déchirures et ruptures tendineuses. Elles se voient surtout en médecine du sport, où elles peuvent constituer un sérieux handicap à la poursuite de la carrière du sportif, qu'il soit amateur ou professionnel.

Le tendon blessé cicatrise mal : sa vascularisation pauvre allonge le délai de réparation, qui, selon l'intensité de la lésion, peut prendre de quelques semaines à plusieurs mois, voire plus d'un an. De plus, le néo collagène de type III, qui remplace le collagène d'origine de type I, est de moins bonne qualité. Cicatendon®, par l'apport des éléments essentiels au tissu conjonctif, favorise la cicatrisation et renforce la qualité du tendon. Des études *in vitro* et *in vivo* ont confirmé les propriétés du produit.

Tous les composants sont dotés de propriétés intrinsèques favorables à la réparation du tendon: la spiruline (contenant des bêta-carotènes) apporte une provitamine A améliorant la matrice extracellulaire et favorisant la formation de collagène de type I. Le silicium de la prêle et la glucosamine stimulent la fabrication des glucosaminoglycanes. Le Zinc et le fer aident à la cicatrisation des tissus conjonctifs, le sélénium et la vitamine E ont des propriétés anti-radicaux libres. Le ginseng enfin accélère la cicatrisation par un meilleur apport d'oxygène.

À la dose de 2 gélules par jour, le produit peut être pris en prévention primaire en cas d'activités sportives à risque, et en prévention secondaire en cas de tendinite récidivante.

Présentation : flacon de 60 gélules, 22 €.

AMM EUROPÉENNE POUR CIMZIA® (CERTOLIZUMAB PEGOL), UCB PHARMA NOUVEL ANTI-TNF POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PR

Cimzia®, une structure moléculaire unique

Il s'agit d'un fragment Fab' d'anticorps monoclonal, univalent et péglé. Dépourvu de fragment Fc, il ne fixe pas, *in vitro*, le complément, ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et n'induit ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles. Ces éléments contribuent au processus inflammatoire. L'univalence réduit la formation des larges complexes immuns attribués aux anti-TNF α . La pégylation entraîne une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie du fragment Fab', permettant ainsi une administration toutes les 2 semaines. Elle permet également une diminution de l'immu-



nogénicité. Par ailleurs, la pégylation est susceptible de favoriser la distribution préférentielle et prolongée du certolizumab pegol dans les tissus enflammés, comme cela a été observé *in vivo*.

Cimzia® : une efficacité démontrée et une réponse précoce observée à partir de la semaine 1 et maintenue dans le temps

Au cours des essais cliniques, l'efficacité de Cimzia® a été démontrée par rapport au placebo chez des patients en échec à au moins un DMARD* conventionnel (en association au méthotrexate dans les études RAPID 1 et RAPID 2** et en monothérapie dans l'étude FAST WARD). L'amélioration clinique sur les signes et symptômes et la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires ont été démontrées **dès la 1^{re} semaine** chez les patients atteints d'une PR modérée à sévère. De plus, une réduction du handicap fonctionnel, de la douleur et de la fatigue, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie ont été observées.

Les résultats radiographiques obtenus à un an ont montré une réduction significative de la progression des dommages structuraux articulaires entre les groupes Cimzia® et placebo. Le maintien de cette réduction a également été montré à deux ans dans un sous-groupe de 449 patients traités pendant au moins deux ans par Cimzia® (étude RAPID 1 et son extension en ouvert).

Cimzia® : un profil de tolérance similaire à celui de la classe des anti-TNFα

Le profil de tolérance de Cimzia® est comparable à celui des autres anti-TNFα déjà commercialisés. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les infections, les troubles généraux et les réactions au site d'injection. La tolérance de Cimzia® est celle attendue de la classe des anti-TNFα à la fois en termes de type d'événements indésirables et de leur fréquence.

Cimzia® : un excellent choix dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de PR modérée à sévère

Les anti-TNFα, en association ou en monothérapie, sont recommandés pour les patients atteints de PR grave, évolutive, après échec, intolérance ou réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel, dont le MTX (recommandations de la HAS). Les anti-TNFα, en association de préférence ou en monothérapie, sont aussi recommandés après échec d'un précédent anti-TNFα (recommandations de la HAS). La place de Cimzia® est, pour tous les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, dès l'échec, l'intolérance ou la réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel, dont le MTX. L'utilisation de Cimzia® peut également être proposée en cas d'échec à un traitement par un autre anti-TNFα.

* DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

** RAPID : Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage

1^{RE} RÉUNION DES CABINETS DE GROUPE DE RHUMATOLOGUES AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DES LABORATOIRES ABBOTT

Paris, 13 & 14 novembre 2009

Le but de cette réunion était de faire un point sur les modalités actuelles de l'exercice, d'évaluer et de mettre en pratique les moyens permettant aux malades d'être traités dans les meilleures conditions, aux médecins de renforcer leur qualité de prestations tout en privilégiant la rentabilité. C'était également l'occasion de faire une analyse prospective de l'avenir, de prévoir l'adaptation aux futures conditions imposées par le développement du système de santé, et, enfin, de transmettre à l'ensemble de la communauté rhumatologique française la synthèse de ces réflexions et enseignements.

La synthèse générale de cette réunion, à laquelle une trentaine de rhumatologues exerçant en association de 3 confrères au moins, fera l'objet d'une publication ultérieure. Le présent article est destiné à présenter les intervenants et les différents thèmes abordés. Le profil actuel des cabinets de groupe a été présenté par le **Dr Benoît LOZE**, rhumatologue exerçant en association à Cornbarrieu, initiateur de la réunion. Préalablement à celle-ci avait été envoyé par Internet à chaque participant éventuel un questionnaire à remplir, afin de faire un état des lieux. 76 % de réponses ont été obtenues. La pertinence du questionnaire a permis de recueillir une énorme quantité d'informations : nombre d'associés, en secteur I ou II, personnels employés, surface des locaux, forme juridique de copropriété et d'exploitation, installations techniques (DXA, Radio, échographie, EMG, ondes de choc, fabrication d'orthèses). Ont été également abordées les modalités d'association, de partage des honoraires, de gestion des cabinets, avec évocation des frais fixes et variables induits par la pratique professionnelle, ainsi que les relations avec les correspondants, les biologistes et autres prestataires, les Caisses de SS, l'hôpital, les réseaux, les organismes de FMC. Les arguments positifs et négatifs de l'exercice en cabinets de groupe, avec définition la plus exhaustive possible des questions qui se posent, ont été établis au cours de 4 sessions de travail en ateliers répartis sur 2 Jours.

Plusieurs intervenants extérieurs avaient été conviés : **M. Nicolas LOUBRY** (Le Sou Médical) a traité des problèmes médico-juridiques de l'exercice en association. **J. LANCIAUX**, Ingénieur, inventeur, « coach », mais non médecin, au cours de 2 présentations, a incité les auditeurs à anticiper le changement, et à privilégier le partage des connaissances. Le **Dr Stéphanie SCHRAMM** (CNAMTS), après un rappel de démographie médicale, a précisé dans un exposé très documenté, « ce que les Tutelles attendent des rhumatologues libéraux », et la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires).

Compte tenu de la conjoncture, l'avenir de la pratique libérale de la profession pourrait être compromis par une vision trop individualiste des modalités d'exercice. L'association et le regroupement des praticiens représentent peut-être le seul moyen de survie, face à une évolution de l'environnement dont le caractère favorable reste à démontrer. Les enseignements de cette première réunion mériteront d'être largement diffusés au sein de la profession, à commencer par les cabinets d'associés en nombre plus restreint.



FORMER DE L'OS DE QUALITÉ POUR RÉDUIRE LE NOMBRE DE FRACTURES : LE DÉFI 2010 DANS L'OSTÉOPOROSE

Le Pr J.-M. FERON (Paris), chirurgien orthopédiste a précisé comment, pour lui, se présente la fracture d'origine ostéoporotique. En Union Européenne, une fracture de ce type survient toutes les 30 secondes. Les fractures ostéoporotiques surviennent souvent après des traumatismes mineurs, en raison de la faiblesse de la trame osseuse et posent des problèmes de prise en charge nécessitant des techniques particulières (traitements simples, ostéosynthèses, cimentoplasties, interventions percutanées, prise en charge des problèmes généraux, etc.). Ces techniques permettent d'obtenir le meilleur résultat de la manière la moins traumatisante et la plus rapide, pour revenir à un état compatible avec une vie quasi normale. Dans ce contexte, le recours au ranélate de strontium favorise une accélération de la consolidation, dans la mesure où il stimule la formation d'un cal de résistance accrue. Le ranélate de strontium (PROTELOS, Servier) a par ailleurs montré qu'il améliore l'osséointégration d'implant en stimulant la formation osseuse péri-implant. Comme les temps d'hospitalisation et d'immobilisation secondaires à la survenue d'une fracture ostéoporotique sont longs et coûteux, au travail essentiel du chirurgien doit s'associer la mise en place efficace de moyens de prévention des traumatismes et des chutes. La fracture ne doit pas être une fatalité...

Améliorer la résistance osseuse en formant de l'os de qualité. Tel était le thème abordé par le Pr R. RIZZOLI (Genève, Suisse). La résistance osseuse est déterminée par la quantité d'os et par sa qualité (micro- et macroarchitecture, qualité du tissu osseux (collagène et minéral) déterminants qui sont en permanence sous la dépendance du remodelage. La minéralisation primaire (70 %) se fait pendant le cycle de remodelage, et dure quelques jours. La minéralisation secondaire, beaucoup plus lente, se fait sur des mois, voire des années, avec maturation progressive du minéral et augmentation du degré de minéralisation. Sous ranélate de strontium, la qualité de la minéralisation osseuse et le degré de minéralisation est sont parfaitement respectés ; l'analyse des scans de DEXA à la hanche (par la technique HSA) de femmes issues de l'étude pivot TROPOS a révélé que le ranélate de strontium améliore également la structure géométrique (épaisseur corticale accrue) ainsi que la résistance à la compression et à la flexion de la hanche. Les biopsies avaient déjà montré que le ranélate de strontium améliore la microstructure trabéculaire et l'épaisseur corticale. Très récemment, le Pr Rizzoli a conduit une étude utilisant le scanner à haute définition (SCANCO) montrant que le ranélate de strontium augmente très significativement l'épaisseur corticale et la masse osseuse alors que l'alendronate (comparateur dans cette étude) était sans effet sur ces paramètres.

Le ranélate de strontium représente une avancée thérapeutique pour réduire très efficacement le nombre de fractures. D'après le Pr M. AUDRAN (Angers), en France, 8 femmes fracturées sur 10 ne sont pas prises en charge pour leur ostéoporose. Or les fractures avérées augmentent le risque de survenue de nouvelles fractures, ainsi que le taux de mortalité. L'intérêt du ranélate de strontium est son large spectre d'efficacité anti-fracturaire, quel que soit l'âge, et quelle que soit la sévérité de l'ostéoporose. L'appréciation du risque relatif n'est pas suffisante pour évaluer réellement l'efficacité d'un traitement lorsque l'incidence fracturaire est

faible, et doit être associée à celle du risque absolu. Le ranélate de strontium possède une efficacité anti-fracturaire que le risque soit très élevé ou modéré, réduisant le risque absolu aussi bien sur les fractures vertébrales que sur les fractures de hanche. Cette réduction est patente dès la première année et se poursuit au cours des années suivantes. Le suivi continu des études SOTI et TROPOS montre que, après 8 ans, la réduction du risque fracturaire vertébral et non-vertébral reste constante.

La tolérance clinique du produit et sa sécurité osseuse sont bonnes. Lors d'études observationnelles de suivi de grande ampleur ont montré que l'incidence des événements thromboemboliques n'était pas différente avec le ranélate de strontium de celle des femmes non traitées et qu'à 1 an, le taux de persistance est de 80 %.

Le Pr Cortet a quant à lui décrit le ranélate de strontium comme « un médicament tout terrain » caractérisé par sa puissante efficacité, précoce et durable quel que soit le profil de patientes ainsi que par sa bonne tolérance. Un médicament de 1ère intention dans l'ostéoporose, une pathologie grave et encore largement négligée.

POLYTONIC®, PROGRAMME DE MISE EN FORME POUR LES PR UNE PUBLICATION DE L'AFPRIC, AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE BRISTOL-MYERS-SQUIBB

L'Association Française des polyarthritiques (AFPric) publie un programme de mise en forme (Polytonic) pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, avec le soutien institutionnel de Bristol-Myers Squibb. Diffusée à l'occasion du 22^e Congrès Français de Rhumatologie, cette nouvelle édition décrit les mouvements et les loisirs adaptés suivant le moment de la journée et des saisons.

L'un des objectifs est d'aider les patients à trouver un équilibre en exerçant une activité physique bénéfique et compatible. Il est avéré désormais que le maintien d'une activité physique raisonnée, adaptée aux capacités du polyarthritique, constitue un élément hautement favorable pour l'évolution et le vécu de la maladie. Le magazine Polytonic est consacré aux activités, sports et loisirs adaptés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, afin qu'ils trouvent une activité quotidienne qui respecte leur état de santé, l'évolution de leur polyarthrite et leur contexte individuel de vie.

Certaines tâches de la vie de tous les jours, comme se lever, s'habiller ou faire le ménage doivent être repensées. Les exercices sont programmés selon un rythme à 4 temps : le matin, l'après-midi, le weekend et les vacances. Des activités physiques à pratiquer tout au long de la journée, danse, natation, cyclisme, marche, tai-chi-chuan, sont également suggérées, avec pour chacune d'entre elles le détail des bienfaits et des précautions à prendre.

Un second objectif est d'adapter l'activité physique du patient pour combattre les symptômes de la PR. Pour les patients atteints,



la gestion des activités quotidiennes et sportives doit tenir compte de la douleur et de la fatigue, symptômes à part entière de la maladie. Les raideurs articulaires, les gonflements, les déformations et les douleurs chroniques rendent les malades souvent inactifs. Leur capacité fonctionnelle, leur force musculaire et leur mobilité articulaire sont ainsi profondément altérées. Polytonic donne aux patients porteurs de PR des conseils et des idées pour conserver ou développer une mobilité, retrouver un équilibre en réduisant la fatigue et rester actifs dans la prise en charge de leur maladie.

Polytonic est disponible auprès de l'AFPric :
9 rue de Nemours, 75011 PARIS

Prix : 2,90 € + 1,50 € de frais de port soit un total de 4,40 €



SANTÉ ET THERMALISME : RENCONTRES AUTOUR DE LA PERFORMANCE UNE INITIATIVE DE AQUI O THERMES, CLUSTER THERMAL AQUITAIN

Paris, 20 Janvier 2010

M. G. PONTEINS, Président d'Aqui o Therm, a présenté le « cluster ». Il s'agit d'un groupe d'entreprises formant un réseau ancré localement sur un même créneau, au sein duquel les entreprises s'articulent et coopèrent avec les acteurs publics et privés de leur environnement territorial. Le Cluster Thermal Aquitain a été fondé dans le but de revitaliser le cœur d'activité économique de la région, d'améliorer la compétitivité et la performance des entreprises et des différents acteurs susceptibles de développer des actions sur les thèmes primordiaux en matière de développement thermal. Sous le statut d'association loi de 1901, il regroupe entreprises, instituts de recherche, organismes de formation, et institutionnels souhaitant contribuer au développement du thermalisme dans la Région Aquitaine, en particulier sur le territoire du Grand Dax.

Il est en charge d'un plan de développement thermal validé par l'ensemble des partenaires, avec des actions de communication, de formation, de recherche et d'innovation (ex : nouvelles méthodes de désinfection des piscines thermales) et d'accompagnement des investissements dans les établissements thermaux (ex : modernisation des plateaux techniques) et de mise en réseau (ex : échanges d'informations).

Le Pr Christian ROQUES, Président du Conseil Scientifique de l'Association Française pour la Recherche Thermale (AFRETH), a brièvement rappelé que c'est actuellement la France qui, avec l'AFRETH, fournit la contribution la plus solide et la plus diversifiée pour la recherche en médecine thermale au niveau international.

M. Wainer TABONE, Délégué Général du Conseil National des Exploitants Thermaux (CNETH) a évoqué le coût réel du thermalisme social. « Le thermalisme compense quasiment, par sa contribution spécifique aux budgets sociaux et fiscaux, ce que la solidarité nationale consacre à son financement ».

L'Institut du Thermalisme est une structure universitaire originale, unique en France, créée en 2000. Mr Jean CAMBAR, son Directeur, en a précisé la vocation : développer la formation et la recherche dans le domaine de l'eau, plus particulièrement dans le domaine de la santé, adapter la formation et mener des recherches appliquées intéressant les partenaires thermaux. De plus, en raison de sa vocation universitaire, il assure 5 missions essentielles, la formation, la recherche, la documentation, les échanges internationaux et la communication. Dans ces différents domaines d'intervention, l'Institut tente de s'impliquer avec une complète efficacité :

- prise en charge de nombreuses formations relatives aux métiers s'intéressant à l'eau, plus particulièrement aux eaux de santé, du baccalauréat au master. Cette formation peut être initiale, mais aussi continue et par apprentissage ;
- encadrement de thèses de Doctorat d'Université, en collaboration avec des exploitants thermaux et des industriels du traitement des eaux ;
- création d'un centre de documentation largement ouvert aux enseignants, chercheurs, hospitaliers, professionnels et étudiants, et constituant le centre national de documentation sur le thermalisme.
- établissement de partenariats européens et internationaux dans le domaine de l'eau ;
- développement de supports d'information et de communication.

Par la vocation académique de ses missions de formation et de recherche, par sa structure et son originalité thématique unique en Aquitaine, seule structure d'accueil universitaire dans le département des Landes, l'Institut a sa pleine place au sein de Aqui o Therm, 1^{er} Cluster Thermal français et point de rencontre entre tous les acteurs privés et publics thermaux du Grand Dax.



PRATIQUES RHUMATOLOGIQUES 2010 UN NOUVEAU PROGRAMME D'INFORMATION POUR LES RHUMATOLOGUES PROPOSÉ PAR LES LABORATOIRES SERVIER

PRATIQUES RHUMATOLOGIQUES 2010, le nouveau programme d'information conçu pour et par des rhumatologues a rassemblé le mardi 26 janvier près de 700 rhumatologues en France. Cette émission a été diffusée simultanément dans 35 villes et a permis de partager différents points de vue sur les avancées les plus récentes en rhumatologie et leur impact sur les pratiques.

Pour les 4 thèmes retenus, (les rhumatismes inflammatoires, l'ostéoporose, les pratiques professionnelles et l'arthrose), un rhumatologue libéral et un rhumatologue hospitalo-universitaire ont enregistré en vidéo leur opinion sur l'évolution des pratiques rhumatologiques en 2010 :

- **rhumatismes inflammatoires** : Thierry SCHAEVERBEKE (Bordeaux), Bernard DEMBLANS-DECHANS (Toulouse)
- **ostéoporose** : Claude-Laurent BENHAMOU (Orléans), Pierre KHALIFA (Paris)
- **pratiques professionnelles** : Philippe ORCEL (Paris), Laure CHA-PUIS (Vitré)
- **arthrose** : Xavier CHEVALIER (Créteil), Bertrand MOURA (Paris)

Cette émission a été suivie de débats dans les 35 sites. A Paris, les animateurs de la discussion étaient Erik GIBERT (Ivry-sur-Seine), Patrick GEPNER (Suresnes), Marie-Christine de VERNEJOUL (Paris).

Rhumatismes inflammatoires : Maxime DOUGADOS (Paris) et Bernard COMBE (Montpellier) ont abordé l'autogestion du DAS par le patient, l'importance du diagnostic et du traitement précoces de la PR, Alain CANTAGREL (Toulouse) la définition et la prise en charge de la rémission qui concerne 1 patient sur 2 (diminution des traitements de fond et des biothérapies).

Ostéoporose : le but du traitement reste la prévention des fractures chez les femmes à risque. Le problème est d'identifier ces femmes à risque. Thierry THOMAS (St Etienne) a rappelé l'intérêt, mais aussi les limites de la DMO, qui ne fournit aucune information sur la résistance et la qualité osseuses. Le FRAX, d'après Roland CHAPURLAT (Lyon) est lui aussi insuffisant. Pour Claude-Laurent BENHAMOU (Orléans), Laurence VICO (St Etienne), René RIZZOLI (Genève) et Karine BRIOT (Paris), les meilleures techniques d'exploration de la microarchitecture osseuse sont la micro-tomographie à rayons X, la technique HR-pQCT (appareil Scanco) et la technique HSA (Hip Structural Analysis). Ces experts ont souligné que l'épaisseur corticale est le paramètre primordial pour apprécier et améliorer la résistance osseuse, paramètre augmenté par un traitement par ranélate de strontium (PROTELOS®).

Pratiques professionnelles : après l'échec de plusieurs initiatives pour la FMC, le DPC (Développement Professionnel Continu) représente le nouvel espoir pour l'organisation de la FMC dans la spécialité. Le Collège Français des Médecins Rhumatologues (Milka MARAVIC), la Fédération Française de Rhumatologie (Olivier ROSSIGNOL), la Société Française de Rhumatologie (Gérard CHALES) le Groupe de Rhumatologie interventionnelle (Henri LELLOUCHE) et l'Association des Rhumatologues Aquitains (Pierre CAYLA) espèrent tous voir aboutir ce projet.

Arthrose : les utilisations en pratique de l'IRM et de l'échographie ont été largement débattues. Pour Damien LCEUILLE (Nancy), certaines images d'IRM confirment l'interaction entre synovite, os sous-chondral (œdèmes osseux) et cartilage. En matière de traitements anti-inflammatoires, les avancées les plus récentes concernent l'évaluation chez le patient arthrosique de la balance entre les bénéfices antalgiques et les risques encourus, en particulier cardiovasculaires liés à l'hypertension artérielle. Pour Francis BERENBAUM (Paris), le traitement antalgique de l'arthrose doit être adapté à chaque patient selon ses facteurs de risque.

Thierry CONROZIER (Lyon) a fait le point sur la validation de la viscosupplémentation pour les différentes articulations et sur la mono-injection d'acide hyaluronique.

Une meilleure compréhension des mécanismes de l'arthrose montre que l'os sous-chondral semble être l'un des acteurs principaux dans la pathogénie arthrosique. L'arthrose pourrait se définir à l'avenir comme une ostéoarthrite, terme déjà utilisé par les Anglo-Saxons, comme l'a souligné Xavier CHEVALIER (Créteil). Pour Pascal RICHETTE (Paris), de nombreux essais thérapeutiques internationaux sont actuellement en cours, tels les biothérapies (tanezumab) dans la douleur, et le ranélate de strontium (PROTELOS®) comme structuro-modulateur.

GÉNÉVRIER LANCE SINOLINE® UN SERVICE D'AIDE PAR INTERNET AUX RHUMATOLOGUES

Les Laboratoires **Génévrier** mettent à la disposition des rhumatologues un outil particulièrement intéressant, la **Sinoline®**, destiné à faciliter l'exercice quotidien de la profession, et de manière plus spécifique, la pratique de la visco-induction. La Sinoline permet aux rhumatologues de poser une ou plusieurs questions de façon anonyme depuis leur ordinateur, et s'engage à leur apporter une réponse basée sur l'expérience d'un comité d'experts dans les 72 heures.

Le Comité Scientifique de la Sinoline est composé des médecins suivants :

- **Dr Lellouche**, Rhumatologue ayant une expérience à la fois libérale et hospitalière (Herblay)
- **Dr Richette**, Rhumatologue, Hôpital Lariboisière (Paris)
- **Dr Hamon**, Chirurgien orthopédiste, IAL Nolle (Paris)
- **Dr Le Gall**, Médecin Physique et Réadaptation, ex-directeur médical de Clairefontaine et actuel médecin du LOSC (Lille)
- **Dr Thelen**, Radiologue, IAL Nolle (Paris)

Les questions posées et leurs réponses figurent dans la Rubrique « Questions-Réponses » du site www.sinoweb.fr

Le Comité, pluridisciplinaire, pourra répondre de façon spécifique à des questions touchant l'orthopédie, l'imagerie, la pratique sportive, la technique d'injection, ou les connaissances théoriques.

L'accès à la Sinoline est très simple et peut se faire de deux manières.

- Consulter le service sur le site Sinoweb Expert www.sinoweb.fr, Rubrique « Pratique » ;

- Contacter directement la Sinoline depuis un ordinateur via le widget Sinoline installé depuis le CD-Rom Sinoline offert par leur délégué Génévrier.

STOP RHUMATISMES LANCEMENT DE LA CAMPAGNE DE SENSIBILISATION DU GRAND PUBLIC Conférence de presse du 14 octobre 2009

Il s'agit d'une initiative de la Société Française de Rhumatologie (SFR), en partenariat avec les Laboratoires WYETH. Aujourd'hui en France, 700 000 personnes souffrent de rhumatismes inflammatoires chroniques, dont 300 000 de polyarthrite rhumatoïde (PR). Malgré l'apparition de nouvelles thérapeutiques particulièrement performantes, le traitement, pour être efficace, doit être mis en œuvre le plus tôt possible, ce qui implique un diagnostic précoce. La SFR a décidé le lancement d'une campagne d'information, touchant le grand public par des spots TV et radio, dont le parrain est **Claude Brasseur**. Celui-ci est parfaitement impliqué dans cette action ; conscient de l'importance de l'enjeu, il a accepté de prêter sa voix particulièrement reconnaissable pour l'enregistrement des messages.



Le but de cette campagne, selon le professeur **Bernard Combe** (Montpellier) est de dédramatiser la maladie, redonner espoir et rappeler à ceux qui souffrent que la maladie inflammatoire peut bénéficier d'une prise en charge d'autant plus efficace que le diagnostic et le traitement seront précoces : à cette condition, 50 % des patients seraient en mesure d'entrer en rémission (absence de symptômes), 80 % des patients ne présenteraient pas d'anomalie radiologique après 2 ans d'évolution. Mieux encore, 1 % des patients ainsi traités de manière précoce seraient en mesure durant les 2 premières années de cesser tout traitement sans reprise de la maladie.

La campagne s'articule donc autour de 3 messages :

- reconnaître la maladie comme une affection sérieuse, susceptible de détruire les articulations, mais aussi de réduire l'espérance de vie en raison des troubles cardio-vasculaires qu'elle peut induire ;
- sensibiliser à la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge le plus tôt possible : une PR suspectée devrait être vue pas un spécialiste dans un délai de 6 semaines après les premiers symptômes ;
- rassurer les malades en évoquant les progrès thérapeutiques récents et les espoirs légitimes qu'ils autorisent.

En dehors du grand public, les professionnels de santé ont bénéficié d'une large information. Par ailleurs, un site Internet dédié a été ouvert, afin que chacun puisse trouver les informations qu'il recherche : www.stop-rhumatismes.com

NOUVELLE PRÉSENTATION POUR ENBREL® : LE STYLO MYCLIC®

LABORATOIRES WYETH

Congrès SFR 2009

Cette nouvelle présentation est destinée à faciliter l'administration de l'éta nercept (ENBREL®). Désormais disponible pour les malades souffrant d'un rhumatisme inflammatoire, ce stylo pré-rempli doit être conservé entre 2 et 8°, une attente de 10 à 15 minutes après la sortie du réfrigérateur devant permettre à la solution de rejoindre la température ambiante. Si la date de péremption n'est pas dépassée, si le liquide contenu est limpide, incolore ou jaune pâle, et sans particules en suspension, il suffit de désinfecter la zone d'injection choisie, de laisser sécher, de retirer le capuchon de l'aiguille, de positionner le stylo à angle droit par rapport aussi d'injection, de presser assez fortement contre la peau et d'appuyer sur le bouton vert de déclenchement. Un premier clic est alors perçu, puis un second 10 secondes plus tard, signifiant la fin du processus d'injection. À ce moment, la fenêtre d'inspection du liquide doit être devenue totalement de couleur violette. Le stylo est ensuite jeté dans un collecteur prévu à cet effet.

L'usage de ce nouveau dispositif, qui doit être employé avec l'accord du médecin traitant, devrait apporter aux patients un meilleur confort pour la pratique des injections d'éta nercept.

La rubrique "Industrie : dernières nouvelles" a été réalisée par le Dr Michel Bodin, Paris

Petites annonces

SPORT et APPAREIL LOCOMOTEUR

Vingt-troisième Journée de Bichat
Samedi 27 mars 2010, Faculté Xavier Bichat

TOUT SUR LA HANCHE

Organisé par le Dr Thierry BOYER
Sous la présidence des Prs O. Meyer et M-F. Kahn

Renseignements et inscription :

Service de Rhumatologie
Hôpital Bichat
01 40 25 74 01 - 01 40 25 87 41
e.mail : corine.bensimon@bch.aphp.fr

● CHERCHE SUCCESEUR

Rhumatologue en exercice libéral

Secteur 1 - Lits d'hospitalisation
Clientèle régionale

TOULOUSE (31-Haute-Garonne)

- Locaux situés dans la clinique PASTEUR, cabinet informatisé
- Accès plateaux techniques : radiographie, I.R.M., scanner, radiothérapie, laboratoire d'analyses...
- Service de jour - multiples spécialités médicales et chirurgicales
- Proximité métro, gare TER et futur tramway (2010)

Contact : Docteur Jacques DEBROCK

3 avenue Sans-Pavillon le Moulin
31076 Toulouse Cedex
Tél : 05.62.21.16.48 - fax : 05.61.42.58.01
e-mail : dr.jacques.debrock@gmail.com