

LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

www.lequotidiendumedecin.fr

NUMÉRO
SPÉCIALISTE

MARDI 7 AVRIL 2015 - 9401

45^e ANNÉE - 1, RUE AUGUSTINE VARIOT - CS 80004 - 92245 MALAKOFF CEDEX - TÉL. : 01 73 28 12 70 - ISSN 0399-2659 - CPPAP 0417 T 81257

12 MOIS DE RHUMATOLOGIE

Développement professionnel continu. Quel avenir ?

Le DPC dans sa forme actuelle est jugé assez sévèrement dans un rapport de l'IGAS qui souligne la complexité du dispositif sans toutefois remettre en cause sa légitimité. **Page 3**



PHANIE



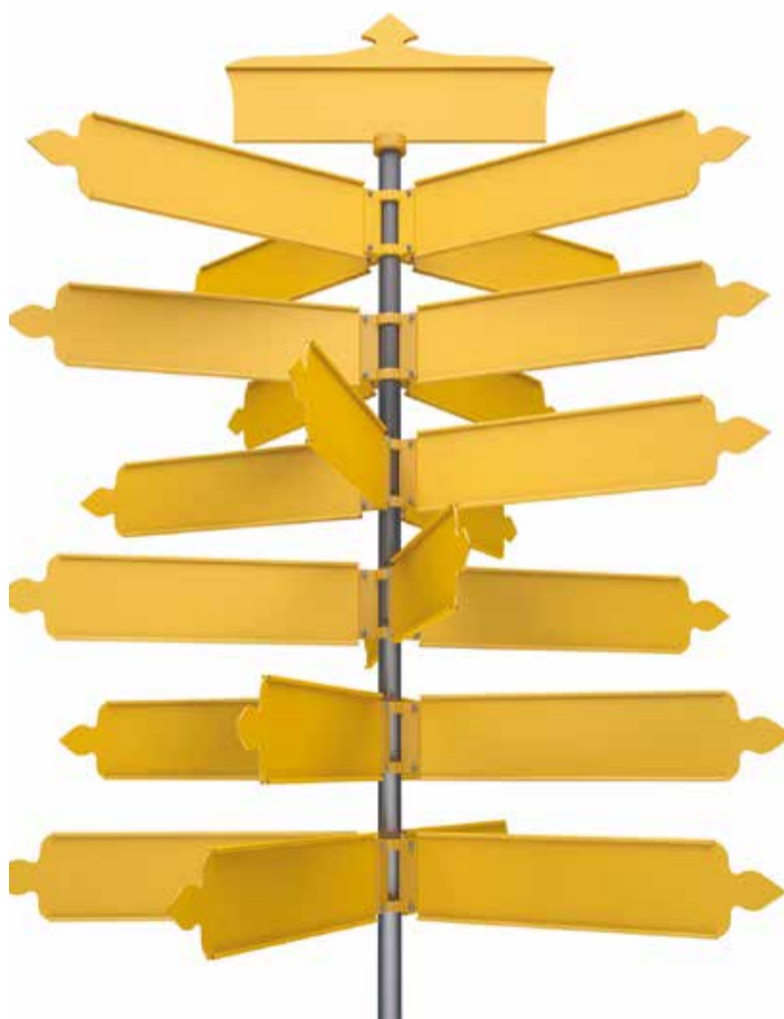
PHANIE

Spondyloarthrite ankylosante, revue de la littérature

Apport de l'imagerie pour le diagnostic précoce, tabagisme et réponse au traitement, efficacité des anti-TNF alpha : la moisson des données 2014 a été très abondante. **Page 9**

Ça bouge !

L'année 2014 aura été riche en résultats prometteurs offrant de nouvelles approches et de nouvelles perspectives pour la prise en charge de nombreuses pathologies, l'arthrose, les rhumatismes inflammatoires, la goutte... et même l'ostéoporose où les raisons d'espérer existent bel et bien. Tout naturellement, l'exercice de la spécialité évolue lui aussi. Le nouveau Livre blanc de la rhumatologie prévu pour ce printemps s'en fera le reflet, dressant un portrait de groupes des rhumatologues de 2015.



Arthrose, de nouvelles pistes thérapeutiques

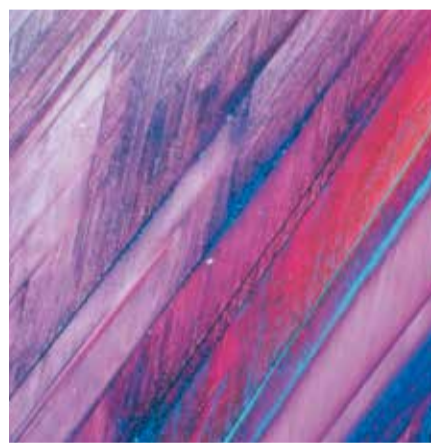
Des approches thérapeutiques innovantes apparaissent l'une tissulaire, l'autre phénotypique, ouvrant la voie à des traitements ciblés. La thérapie cellulaire fait également l'objet de nombreux essais avec des résultats intéressants. Parallèlement des enquêtes tendent à mieux évaluer les besoins et les attentes des patients. **Page 5**

La Revue du rhumatisme et Joint Bone Spine, un atout pour la rhumatologie française

Existant à la fois en version papier et en ligne, l'une en français, l'autre en anglais, les deux revues de la société française de rhumatologie (SFR), sont un support incomparable d'information et de diffusion internationale de la pensée rhumatologique française. **Page 4**

Goutte, combattre les idées fausses

De nombreux patients, mais aussi des médecins, ont des idées reçues sur la goutte qui nuisent à sa prise en charge. Sous estimant la gravité de la maladie, les patients négligent leur traitement. L'éducation thérapeutique est primordiale. **Page 6**



PHANIE

L'imagerie fonctionnelle à ultra haut-champ, l'IRM de demain

Imagerie à ultra-haut champ (IRM-HF) devrait ouvrir la voie à une nouvelle ère de l'imagerie non invasive. Les principaux champs de recherche développés à ce jour en ostéo-articulaire concernent principalement l'ostéoporose et l'arthrose. Dans la pathologie inflammatoire, des explorations dans les rhumatismes microcristallins, la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthropathies devraient voir le jour prochainement. **Page 10**

Éditorial Du neuf !

Mon dernier éditorial était un peu pessimiste, ce devait être le climat ambiant... Le contenu de ce numéro bilan de 2014 me ragail-lardit !

Si d'aucuns considèrent encore la rhumatologie avec un regard un peu ironique, considérant que « ces rhumatismes, on n'y peut rien », qu'ils sont la fatalité du vieillissement et que les rhumatologues ne valent pas beaucoup mieux que les rebouteux du Moyen Âge... qu'ils regardent le contenu de ce numéro pour changer leur opinion.

L'arthrose est sans doute la maladie rhumatologique qui a la plus mauvaise image dans le grand public. Première source d'incapacité en France chez les plus de 40 ans, elle justifie les efforts déployés par la recherche pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et tenter de trouver des traitements réellement chondroprotecteurs voire anaboliques. Des pistes prometteuses commencent à être explorées. Les rhumatismes inflammatoires ont vécu un véritable « boom thérapeutique » avec l'avènement des traitements biologiques. Le passage vers les biosimilaires semble intéressant pour rendre ces médicaments moins coûteux donc accessibles à un plus grand nombre de patients. Ils s'apparentent aux génériques, avec une définition et un cahier des charges de développement différents, mais avec l'objectif commun d'éviter le dérapage permanent des coûts de santé publique.

L'ostéoporose, après une période de grand essor des développements médicamenteux et de la prise en charge avec le remboursement de la densitométrie semblait un peu en panne ces derniers temps... Les actions mises en places par les sociétés savantes françaises et internationales, l'actualisation des recommandations françaises de prise en charge et les développements prometteurs de nouveaux médicaments doivent nous laisser optimistes ! La pathologie infectieuse n'est pas en reste avec, notamment, un essai français retentissant publié dans The Lancet fin 2014, permettant de diviser par deux la durée du traitement antibiotique des spondylodiscites à germes banals. Même la goutte, maladie historique par bien des aspects, prend un sérieux coup de jeune !

Nos sociétés savantes et professionnelles œuvrent de concert pour améliorer la qualité de nos pratiques, notre revue scientifique rivalise avec les meilleurs titres internationaux de la spécialité, le fonds de dotation France rhumatismes se bat pour lever des fonds et améliorer encore la recherche rhumatologique en France. Alors, oui, c'est le printemps de la rhumatologie !

Philippe Orcel

Hôpital Lariboisière, Paris

Ce numéro a été conçu en collaboration avec le Pr Philippe Orcel et avec la participation des Prs et Drs Bernard Bannwarth, Thomas Bardin, David Bendahan, Francis Berenbaum, Marie-Christophe Boissier, Pascal Claudepierre, Martine Cohen-Solal, Bernard Cortet, Philippe Dieudé, Bruno Fautrel, Aline Frazier-Mironer, Sandrine Guis, Sylvie Hansel-Esteller, Benoît Jaulhac, Christian Jorgensen, Pierre Levy, Jean-Pierre Mattéi, Pierre Monod, Jacques Morel, François Rannou, Pascal Richette, Thierry Schae-verbeke, Jérémie Sellam, Éric Senbel, Christelle Sordet.

Surcouverture Lumirelax (2 pages + rabat)

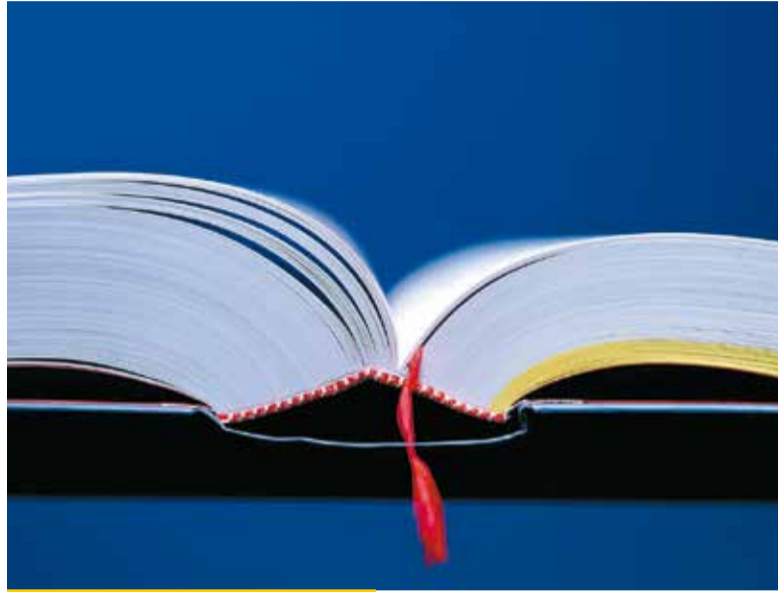
Retrouvez-nous en continu sur lequotidiendumedecin.fr

Le Livre blanc de la rhumatologie Un outil de dialogue avec les tutelles

Les grandes lignes du Livre blanc de la rhumatologie ont été présentées lors des États généraux de la Rhumatologie le 21 mars à Paris. Le document final devrait être mis en ligne au printemps et remis aux tutelles. « *L'idée est vraiment d'avoir une photographie la plus précise possible de la spécialité et de ses particularités* », indique le Dr Éric Senbel, président du syndicat national des médecins rhumatologues.

● C'est en principe au printemps que devrait être achevé de manière définitive le Livre blanc de la rhumatologie. Les grandes lignes de ce document ont quand même été présentées lors des états généraux de la rhumatologie (EGR) organisés le 21 mars à Paris par le syndicat national des médecins rhumatologues (SNMR). « *Au départ, l'objectif était de pouvoir rendre public le Livre blanc dans son intégralité lors des États généraux. Mais dans la dernière ligne droite, il nous a fallu un peu de temps supplémentaire pour recueillir les derniers textes et finaliser le document, qui nous a demandé beaucoup de travail* », indique le Dr Éric Senbel, président du SNMR et coordonnateur du Livre blanc.

La rédaction de ce Livre blanc a été initiée par le collège français des médecins rhumatologue (CFMR), la société française de rhumatologie et le SNMR. « *Le précédent Livre blanc datait de 2003 et il nous a semblé indispensable, dans un univers*



Avoir une photographie précise de la spécialité et de ses particularités

où tout bouge très vite, d'actualiser la connaissance du métier de rhumatologues et de notre activité à la fois libérale et hospitalière. L'objectif était de pouvoir disposer de données précises sur l'exercice de notre profession au-delà des chiffres officiels (Conseil de l'ordre, Drees...) », explique le Dr Senbel.

Un questionnaire a donc été adressé à l'ensemble des rhumatologues en exercice et en formation. « *Pour les rhumatologues en exercice, nous avons eu un taux de réponse d'environ 25 %, ce qui nous a permis de mieux connaître l'exercice*

de la rhumatologie en France (mode d'exercice, activité clinique et technique, équipement, formation etc.) », souligne le Dr Senbel.

Au total, une dizaine de chapitres ont été rédigés par des rhumatologues autant libéraux qu'hospitaliers. « *L'idée est vraiment d'avoir une photographie la plus précise possible de la spécialité et de ses particularités. Le Livre blanc fait ainsi le point sur l'âge d'installation, la féminisation, les niveaux de revenus, les nouveaux médicaments, l'épidémiologie, le coût de la rhumatologie mais aussi tous les bénéfices qu'on peut en tirer. L'objectif est d'abord de mieux nous connaître et de mesurer les évolutions de la spécialité depuis 2003 en nous appuyant sur des données*

récentes et des avis d'experts rhumatologues », précise le Dr Senbel.

Mais l'objectif est aussi de produire un document qui pourra être un instrument de dialogue avec les tutelles. « *C'est très important qu'elles appréhendent mieux la spécificité de notre spécialité qui, parfois, donne l'impression d'être mal connue* », indique le président du SNMR. Une fois achevé, le Livre blanc sera donc envoyé, sous format papier, au ministère de la santé, à la Haute Autorité de santé (HAS), à l'assurance-maladie. « *Pour le reste, nous mettrons en ligne le document pour qu'il puisse être lu par les rhumatologues et tous les acteurs de santé intéressés par la rhumatologie* », indique le Dr Senbel.

Au final, le document comptera entre 150 et 180 pages. « *D'autres spécialités font des Livre blanc beaucoup plus volumineux. Mais notre volonté était vraiment de nous centrer sur l'essentiel tout en essayant d'être le plus complet possible. Il est vrai, aussi, que nous avons fait le choix de réaliser ce Livre blanc en évitant tous liens d'intérêt. Et le document a été autofinancé à parts égales entre le syndicat et la SFR* », indique le Dr Senbel, en saluant l'engagement très important du Pr Daniel Wendling, le précédent président de la SFR et du Dr Guy Baudens, le secrétaire général du SNMR.

Antoine Dalat

D'après un entretien avec le Dr Éric Senbel, président du SNMR et coordonnateur du Livre blanc



Hommage au Professeur Olivier Meyer

Tous ceux qui ont connu et côtoyé le Professeur Olivier Meyer gardent beaucoup de respect et d'admiration pour le médecin mais aussi pour l'homme.

● J'ai connu Olivier Meyer en 2007 et durant ces sept années nous avons noué des liens que je qualifierais d'amicaux. Si je devais retenir quelques mots à propos d'Olivier Meyer ce serait :

- Rigueur : dans le travail, l'analyse critique d'un dossier, l'interprétation de résultats scientifiques, mais aussi rigueur avec lui-même, jusqu'à l'abnégation.

- Humilité : jamais je n'ai vu Olivier Meyer se mettre en avant pour telle ou telle publication ni pour ses capacités à faire tel ou tel diagnostic ou à choisir la bonne stratégie thérapeutique lors de nos nombreux staffs. C'était un homme d'une grande discrétion.

- Courage et ténacité : dans les terribles épreuves qu'il a su traverser sans jamais se plaindre.

- Curiosité : une grande curiosité animait Olivier Meyer, qualité essentielle à tout esprit scientifique. Tous les sujets l'intéressaient. Je garderai à l'esprit nos longues discussions sur des sujets aussi variés que la politique, Houellebecq (qu'il n'appréciait pas), ou encore la course à pied (qu'il pratiquait).

- Gentillesse : si je devais retenir une qualité concernant les relations qu'avait su nouer Olivier Meyer avec ses patients, c'est la gentillesse. Ayant la lourde charge d'assurer la suite de ses consultations, je puis assurer que ce mot revient régulièrement dans les propos de ses patients. Cette gentillesse je l'ai aussi vécue au quotidien, puisque Olivier Meyer m'a accueilli, guidé et accompagné dans la plupart de mes projets professionnels, toujours avec bienveillance.

- Humour : facette peut être moins connue du personnage, qui régulièrement passait la tête dans la porte de mon bureau, avec un air toujours sérieux, le nœud papillon vissé sur son col de chemise, pour venir me raconter une anecdote désopilante ou tout simplement une plaisanterie. Même durant les semaines précédant son décès, il trouvait le moyen de faire des jeux de mots en communiquant avec son ardoise.

J'ai vu durant ces sept dernières années un homme se battre avec dignité contre la maladie et je crois qu'aujourd'hui, même si sa disparition laisse sans nul doute un grand vide, il est temps pour nous de laisser partir Olivier. Merci à vous Olivier pour tout ce que vous nous avez apporté.

Je suis très fier que nos chemins se soient croisés.

Pr Philippe Dieudé

hôpital Bichat, Paris

La loi santé Au cœur des critiques

Le Dr Pierre Monod, président du Conseil national professionnel de la rhumatologie, estime que la colère de nombreux médecins contre le texte de Marisol Touraine révèle un vrai malaise qui va au-delà du tiers-payant généralisé.

● « *Si aujourd'hui, les pouvoirs publics ont une idée de la place que doivent occuper les médecins spécialistes au sein du système de soins, je serais bien curieux de la connaître. Car pour l'instant, on a l'impression que c'est un peu le grand vide et que les médecins spécialistes sont encore et toujours des gens suspects* », souligne le Dr Pierre Monod.

Comme de nombreux médecins, le Dr Monod est très critique sur le projet de loi santé de Marisol Touraine, la ministre de la santé. « *Il s'agit d'un texte purement idéologique, qui a été rédigé à partir d'une méconnaissance totale de la réalité de l'exercice médical. On a l'impression qu'on est venu craquer une allumette après avoir répandu un bidon d'essence sur le sol* », souligne le Dr Monod, en dénonçant bien sûr le projet d'instaurer un tiers payant généralisé. « *Aujourd'hui, les conditions ne sont pas réunies pour permettre la mise en place d'une telle mesure. Il y a trop d'incertitudes dans*



L'anxiété de beaucoup de médecins libéraux est de savoir comment ils pourront continuer à soigner dans de bonnes conditions

le remboursement des sommes dues au médecin. On ne veut avoir que l'assurance-maladie comme interlocuteur. Or, avec la généralisation du tiers payant, les médecins devront gérer leurs remboursements avec les organismes complémentaires. Et cela n'est pas envisageable. Ceci sera trop compliqué et, surtout, on voit bien que l'idée des mutuelles et des assureurs privés, derrière, c'est de remettre en cause le paiement à l'acte », note le Dr Monod, en faisant

part de sa préoccupation devant la place de plus en plus importante que pourraient prendre à l'avenir les assurances complémentaires.

« *Aujourd'hui, ce qui fonde le système libéral, c'est la convention avec l'assurance-maladie. Mais on voit que l'objectif des complémentaires est d'instaurer des conventions directes avec les médecins et pouvoir décider ce qui doit être remboursé. Imaginez demain : vous recevez une patiente pour une densitométrie. Vous devez alors lui demander quelle est sa complémentaire et si elle prend en charge la densitométrie. Si ce n'est pas le cas, que pourra faire le rhumatologue ? Actuellement, on se repose sur des critères médicaux définis avec l'assurance-maladie et, en amont, avec des référentiels établis avec la Haute Autorité de santé. Mais demain, on risque de se faire imposer des critères médicaux définis par les mutuelles. Ce n'est pas acceptable car on s'orienterait alors vers une sélection des patients en fonction de leurs risques médicaux* », estime le Dr Monod.

Organisation des soins et démographie médicale

Le Dr Monod reconnaît que la colère des médecins contre la loi santé traduit un profond malaise. « *Mais il n'est pas lié uniquement au pro-*

blème du tiers-payant. Ce malaise est d'abord provoqué par deux problèmes majeurs qui sont pourtant sur la table depuis plus de vingt ans : l'organisation du système de soins et la démographie médicale », indique le Dr Monod, en soulignant l'importance, par exemple, de définir la place des médecins spécialistes dans l'organisation des soins primaires. « *Il faudrait qu'on nous dise ce qu'on entend par soins primaires. Aujourd'hui, un rhumatologue a toute sa place dans la prise en charge des soins que l'on pourrait qualifier de primaires, par exemple une lombalgie qui commence à se chroniciser* ».

Le problème de la démographie médicale est aussi une profonde source d'inquiétude. « *En fait, la véritable angoisse de beaucoup de médecins libéraux est surtout de savoir comment ils pourront, demain, continuer à soigner dans de bonnes conditions avec des délais de rendez-vous qui ne cessent de s'allonger. C'est là qu'est le vrai malaise des médecins qui se mobilisent contre la loi santé bien plus que le problème de la revalorisation des honoraires* », souligne le Dr Monod.

A. D.

D'après un entretien avec le Dr Pierre Monod, Castelnaudary

Les réseaux sociaux

De nombreux avantages et quelques limites

Le Pr Francis Berenbaum, président de la Société Française de Rhumatologie, évoque les aspects positifs mais aussi les limites de l'utilisation, de plus en plus grande et rapide, des réseaux sociaux en médecine.

« Aujourd'hui, les réseaux sociaux prennent une place de plus en plus importante dans le monde médical comme dans tous les autres domaines de la société. La question n'est plus de savoir si les médecins doivent ou non s'engager dans les réseaux sociaux mais plutôt comment s'y engager. Car nous sommes face à un mouvement inéluctable qui va nécessairement modifier les relations médecins-malades mais également les relations entre les praticiens et avec les institutions médicales ou scientifiques. Cela aura aussi un impact sur la formation initiale ou continue des praticiens et sur la diffusion des connaissances », souligne le Pr Francis Berenbaum.

La réflexion doit s'appliquer aux réseaux sociaux au sens large : blogs, Twitter, Facebook et toutes les nouvelles applications qui voient le jour dans le milieu médical. « On voit, par



L'accélération de la diffusion de l'information médicale ne doit pas se faire au détriment de sa qualité

exemple, de plus en plus de réseaux ou de plates-formes qui visent à aider le médecin dans sa prise de décision thérapeutique. Réservés aux médecins, ces outils permettent de discuter de cas cliniques avec des confrères et des experts », indique le Pr Berenbaum, en soulignant également que les réseaux sociaux commencent à modifier les relations entre les médecins et les firmes pharmaceutiques. « L'information va beaucoup plus vite, elle est adressée de manière directe aux personnes qu'on souhaite sensibi-

liser. On voit également se développer des congrès virtuels avec des plates-formes permettant aux médecins d'intervenir dans des salles virtuelles pour présenter telles ou telles études ».

Cette évolution permet d'améliorer la diffusion des connaissances médicales. Mais le Pr Berenbaum insiste aussi sur les limites des réseaux sociaux. « Par exemple, un congrès virtuel ne remplacera jamais un vrai congrès où ce qui se dit dans les couloirs est souvent aussi important que ce qui est présenté lors des sessions officielles. Il existe aussi un risque que ne circulent sur ces canaux que les travaux les plus spectaculaires ou les plus propices aux controverses. Or, bien souvent, les papiers importants ne sont pas ceux qui font polémique. Il faut donc prendre garde que cette accélération de la diffusion de l'information médicale ne se fasse pas au détriment de sa qualité ».

Cybercondrie

Selon le président de la SFR, les médecins doivent aussi tenir compte du fait que les patients sont désormais de gros utilisateurs de ces réseaux. « Et cela ne concerne pas uniquement les jeunes générations. De

nombreux patients se ruent sur internet dès qu'un diagnostic est posé. C'est une bonne chose qu'ils puissent ainsi mieux s'informer mais il faut qu'ils soient capables de repérer les sources d'informations fiables et gérer avec prudence le recours aux forums médicaux où circulent souvent des informations inexactes ou anxiogènes. Certains patients deviennent hypochondriaques simplement en surfant sur le net. Il existe même des échelles de la « cybercondrie » pour mesurer cela », souligne le Pr Berenbaum, en insistant sur le rôle que doit jouer le médecin pour rétablir l'information et souvent rassurer son patient. « Mais les réseaux sociaux peuvent aussi avoir un intérêt réel dans l'éducation thérapeutique des patients, en particulier ceux atteints de pathologies chroniques. Des travaux ont montré cet intérêt dans les douleurs chroniques ou dans l'arthrose ».

Le Pr Berenbaum pointe une autre dimension, essentielle, à prendre en compte : celle du respect de la confidentialité des données pouvant circuler en ligne. « On commence à voir des procès aux États-Unis où des médecins sont poursuivis par leur hôpital-employeur à cause

de problèmes de rupture de la confidentialité de données ayant circulé sur des réseaux sociaux. À mon avis, la règle principale que doit se donner le médecin est que toute information, circulant sur un réseau social, peut potentiellement être consultée par tout le monde ».

Enfin, le Pr Berenbaum souligne aussi l'intérêt des réseaux sociaux pour la recherche, notamment épidémiologique. « On peut voir apparaître une épidémie de grippe avant qu'elle ne soit visible à travers les consultations médicales, simplement via des mots clés concernant les symptômes tapés sur internet ou twitter. On voit aussi apparaître aux États-Unis des plates-formes, par exemple « www.Patientslikeme.com », où des patients peuvent s'inscrire et, de manière anonymisée, entrer toutes leurs données personnelles. Des bases de données peuvent ainsi être constituées qui permettent de refléter de manière formidable la vraie vie et qui intéressent de près les épidémiologistes ».

Antoine Dalat

D'après un entretien avec le Pr Francis Berenbaum, hôpital Saint-Antoine (Paris), université Pierre et Marie Curie, INSERM.

Deux revues de la SFR

Une diffusion internationale de la rhumatologie française

La Revue du Rhumatisme et Joint Bone Spine sont les deux revues de la société française de rhumatologie (SFR), l'une en français, l'autre en anglais. En 2014, Joint Bone Spine est devenue la dixième revue rhumatologique la plus citée dans le monde. « C'est une fierté et un atout pour la rhumatologie française », souligne le Pr Marie-Christophe Boissier, rédacteur en chef des deux revues.

L'aventure a démarré il y a maintenant seize ans. « Aujourd'hui, on mesure le chemin parcouru et on peut, je crois être légitimement être fier pour la rhumatologie française et son audience internationale », explique le Pr Marie-Christophe Boissier.

Existant à la fois en version papier et en ligne, ces deux revues sont les organes officiels de la société française de rhumatologie (SFR) mais avec une particularité : la première est rédigée en français et la deuxième en anglais. « En pratique, 80 % du contenu de la Revue du Rhumatisme se retrouve dans les colonnes de Joint Bone Spine et inversement. Cela nous permet de traduire et de publier en anglais les articles proposés par des rhumatologues français qui, pour certains, rédigent d'ailleurs directement en anglais. Mais cela nous permet aussi de mettre à la disposition des rhumatologues français des articles qui nous sont soumis par des rhumatologues du monde entier », explique le Pr Boissier.

Tous les membres de la SFR bénéficient d'un tarif très préférentiel pour s'abonner à la Revue du Rhumatisme, ce qui leur donne droit à un accès en ligne gratuit à Joint Bone Spine. « Cela leur permet de consul-

ter les 20 % d'articles qui ne sont pas publiés pas dans la Revue du Rhumatisme. Il s'agit le plus souvent de papiers très pointus sur le plan scientifique », précise le rédacteur en chef.

Globalement, 80 % des textes soumis au comité de rédaction des deux revues sont écrits en langue anglaise. « Ils proviennent des rhumatologues de tous les pays du monde, ce qui est très enrichissant pour les rhumatologues français et d'avoir une diffusion internationale de la pensée rhumatologique française », se félicite le Pr Boissier.

Dixième en facteur d'impact

L'année 2014 aura permis de consacrer la percée internationale de Joint Bone Spine. « Dans la presse médicale et scientifique, il existe un critère, appelé le facteur d'impact, qui permet de mesurer l'audience et l'influence des revues. Et cette année, Joint Bone Spine arrive à la dixième place dans le classement établi au niveau international. Ce classement n'est pas établi en fonction du nombre d'abonnés mais du nombre de fois où les articles de la revue sont repris par d'autres articles de la presse scientifique internationale. Et donc aujourd'hui, Joint Bone Spine est la dixième revue de rhumatologie la plus citée au monde », souligne le Pr Boissier. « Concrètement, nous avons dépassé les revues italiennes ou scandinaves mais aussi la revue canadienne, the Journal of Rheumatology. Cela aurait été impensable il y a dix ans car cette revue reste un modèle et une référence », ajoute-t-il.

L'autre bonne nouvelle de 2014



Une fierté et un atout pour la rhumatologie française

est venue de France. « Le ministère de la santé utilise son propre critère de bibliométrie quantitative, le SIGAPS, qui comporte une échelle allant de A à E. Et nous sommes la seule revue éditée en France à avoir un SIGAPS C. Cela signifie que les autorités sanitaires estiment que nous avons la meilleure revue française médicale. C'est important pour une spécialité comme la nôtre, pour sa reconnaissance et son audience à la fois au niveau français et international », indique le Pr Boissier, en ajoutant que le cas de deux revues, ainsi combinées en deux langues différentes « est unique au monde ». « Et je dois dire que cela fait l'admiration des collègues américains quand je leur parle de ces deux revues lors du congrès de l'American College of Rheumatology », se félicite le Pr Boissier.

A. D.

D'après un entretien avec le Pr Marie-Christophe Boissier, hôpital d'Avicenne (Bobigny)

France Rhumatismes

Un fonds de dotation pour la recherche

Créé par la société française de rhumatologie en 2012, ce fonds de dotation a pour objectif de financer divers projets de recherche en rhumatologie, comme l'explique le Pr Thomas Bardin, président de France Rhumatismes.

France Rhumatismes est un fonds de dotation qui soutient et oriente la recherche en rhumatologie. Ce fonds de dotation (www.france-rhumatismes.org) permet de recevoir des dons en partie déductibles des impôts, en provenance soit de particuliers, soit d'entreprises. Ils peuvent être ciblés sur une pathologie à la demande du donateur, ou non. Dans ce dernier cas, c'est le conseil d'administration de France Rhumatismes qui lance des appels en recherche fondamentale et en recherche clinique et le conseil scientifique qui examine les dossiers reçus. « France Rhumatismes souhaite conduire et orienter les recherches sur les maladies articulaires et osseuses en partant principalement des demandes des rhumatologues et de leurs patients », insiste le Pr Bardin.

Deux appels d'offres déjà réalisés

Le premier appel d'offres, lancé il y a deux ans, a permis d'attribuer une dotation de 200 000 € à l'équipe du Pr Breban pour des recherches portant sur le rôle de l'épigénétique dans la spondyloarthrite ankylosante. Il s'agissait d'un legs reçu par l'association en vue de poursuivre les recherches dans cette pathologie précise, ce qui a bien sûr été respecté. « Cette année encore, nous avons attribué deux dotations pour un montant total de 60 000 € à

la recherche sur l'arthrose, en collaboration avec l'association française de lutte anti-rhumatismale (AFLAR) : l'une porte sur l'éducation thérapeutique dans l'arthrose digitale et l'autre, sur un instrument de mesure de l'arthrose », précise le Pr Bardin. Ces projets ont pu être financés grâce aux dons de malades. En revanche, l'industrie pharmaceutique n'a encore rien donné.

Une pratique courante à l'étranger

S'il est fréquent de voir des associations de malades faire un don pour une recherche précise, il n'est pas très courant dans notre pays, que des médecins s'unissent pour collecter des fonds destinés à la recherche, ce qui est le cas avec France Rhumatismes. « Pour autant, des organismes similaires à France Rhumatismes existent à l'étranger et drainent énormément d'argent pour la recherche. Nous nous en sommes inspirés et nous avons donc bon espoir que notre association qui porte sur les rhumatismes, lesquels pèsent sur le quotidien de près de dix millions de Français, ait le même retentissement en France. C'est important car nous manquons de financements pour les études de recherche fondamentale et de recherche clinique, c'est-à-dire celles qui ne permettent pas de dégager des bénéfices et qui n'intéressent pas spécialement les industriels, mais qui sont pourtant indispensables pour faire avancer les connaissances sur les nombreuses pathologies rhumatismales », conclut le Pr Bardin.

Dr Nathalie Szapiro

D'après un entretien avec le Pr Thomas Bardin, hôpital Lariboisière, Paris

Arthrose Vers des traitements ciblés

Face aux traitements médicamenteux décevants de l'arthrose, les recherches se focalisent sur la physiopathologie de la maladie. Deux approches émergent, l'une tissulaire, l'autre phénotypique qui pourraient ouvrir la voie de traitements ciblés.

● Si l'arthrose atteint toujours le cartilage, c'est toutefois une maladie pluritissulaire qui intéresse aussi la membrane synoviale et l'os sous-chondral. « La conduite à tenir thérapeutique pourrait dans l'avenir être en partie guidée par le tissu qui, en plus du cartilage, est principalement atteint à l'IRM (synoviale ou os sous-chondral) », explique le Pr Jérémie Sellam. L'atteinte IRM de la membrane synoviale témoigne de phénomènes inflammatoires importants. « Des thérapies ciblant les molécules libérées par la synoviale, par exemple l'IL6 ou l'IL1 pourraient avoir un intérêt. Ainsi, un essai (1) évaluant un anti-IL6 dans l'arthrose des mains, coordonné par le Pr Pascal Richette à l'hôpital



Dans l'arthrose liée à l'âge, moduler la voie des lamines pourrait être intéressant

Lariboisière, va débiter. La négativité des essais antérieurs (anti-IL1) était peut-être liée aux critères d'inclusion (patients avec arthrose non inflammatoire). Un nouvel anti-IL1 est en cours d'étude chez des patients arthrosiques avec composante inflammatoire ». En l'absence d'anomalies de la synoviale, « de nouvelles molécules (2) pourraient protéger le cartilage, notamment

les inhibiteurs des métalloprotéases (enzymes qui dégradent le cartilage dans l'arthrose), ou certains facteurs de croissance comme le recombinaut human Fibroblast Growth Factor 18 ».

Lorsque l'atteinte de l'os sous-chondral prédomine, certains traitements anti-ostéoporotiques pourraient être efficaces : « dans la gonarthrose avec œdème IRM témoignant d'une atteinte de l'os sous-chondral, une étude (3) avec l'acide zolédronique est positive », indique le Pr Sellam.

Approche phénotypique

Trois principaux phénotypes d'arthrose sont identifiables selon les facteurs de risque que sont l'âge, le syndrome métabolique (incluant l'obésité) et les traumatismes. Chaque phénotype pourrait relever de mécanismes physiopathologiques propres provoquant l'arthrose. Des approches thérapeutiques spécifiques focalisées sur ces phénotypes sont à l'étude. « Les traitements pourraient s'orienter vers un meilleur contrôle d'une comorbidité ou vers une modulation pharmaco-

logique d'un mécanisme biologique spécifique du phénotype concerné », explique le Pr Jérémie Sellam.

Dans l'arthrose liée au diabète et au syndrome métabolique : « les statines sont peu concluantes dans la gonarthrose. Des voies moléculaires connues (stress oxydant, produits avancés de glycation) pourraient être de nouvelles cibles thérapeutiques ».

Dans l'arthrose liée à l'obésité : « les adipokines sécrétées par les adipocytes mais aussi les chondrocytes pourraient être modulés de façon pharmacologique ».

Dans l'arthrose post-traumatique, le complément joue un rôle. « Le moduler précocement après un traumatisme (notamment sa fraction C5 possiblement impliquée dans la dégradation précoce du cartilage) pourrait éviter l'arthrose à long terme. Des expériences chez le petit animal ont été réalisées ».

Enfin, dans l'arthrose liée à l'âge : « moduler la voie des lamines, ou les produits de glycation avancés qui augmentent en cas de diabète ou lors

du vieillissement, pourrait être intéressant (la lamine A est mutée chez les enfants atteints de progéria) ».

Le phénotype douloureux pourrait relever de traitements spécifiques ciblant les voies de signalisations de la douleur. « La piste des anti-NGF (Nerve Growth Factor) est la plus probante, avec des essais (4) positifs sur la douleur. L'avenir de ces molécules est conditionné par les données de tolérance, des cas d'arthrose destructrice ayant été décrits avec le tanezumab à dose forte ou en association aux AINS. Les essais de molécules ciblant d'autres voies de signalisation de la douleur (P2X3...), sont actuellement moins concluants », indique le Pr Jérémie Sellam.

Dr Sophie Parienté

D'après un entretien avec le Pr Jérémie Sellam, hôpital Saint-Antoine, Paris
(1) Chevalier X et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2013;9:400-10
(2) Hunter DJ et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2011;7:13-22
(3) Laslett LL et al. Ann. Rheum. Dis. 2012;71:1322-8
(4) Schnitzer TJ et al. Osteoarthritis Cartilage 2015;23(S1):S8-S17

Besoins et attentes des patients Bien les évaluer est un challenge

L'arthrose touche 10 millions de personnes en France. Elle est la première cause d'incapacité fonctionnelle chez les plus de 40 ans. Appréhender les besoins et les attentes des patients est un challenge dont dépendent leur satisfaction et leur adhésion au traitement.

● La prothèse de genou est l'exemple type de traitement comportant un risque important de malentendu entre soignant et soigné sur les bénéfices à attendre (1). « La prothèse peut faire disparaître la douleur. Mais si le patient s'attendait à pouvoir reprendre très rapidement une activité sportive intense, il risque d'être insatisfait du résultat. Savoir écouter les attentes des patients, et dire si elles sont adaptées ou non à ce que l'on peut proposer est essentiel si l'on veut que le patient soit satisfait du traitement choisi. Ce concept est porté en France dans l'arthrose par le Pr Serge Poiraud, (hôpital Cochin), dont l'équipe a développé et validé un questionnaire (2) pour évaluer les peurs et les croyances des patients atteints de gonarthrose. », explique le Pr François Rannou.

L'enquête stop arthrose

Parmi les différentes techniques permettant d'évaluer les attentes des patients, la plus pointue repose sur des synthèses d'entretiens dirigés par des sociologues sur de petits échantillons représentatifs.

Mener des enquêtes sur de larges populations de malades pour recueillir un maximum d'information est une autre solution. C'est cette technique que l'association française de lutte antirhumatisme (AFLAR) a choisie. En 2012, elle a proposé à tout patient consultant son site internet de répondre à une

grande enquête nationale sur l'arthrose intitulée « stop-arthrose ». L'enquête visait à préciser la façon dont les Français atteints d'arthrose vivent leur maladie et à évaluer leurs attentes vis-à-vis des traitements, du corps médical et paramédical, des autorités de santé et de la société. L'enquête a recueilli 4 500 réponses dont 2 914 exploitables. Les personnes ayant répondu au questionnaire ont moins de 60 ans dans 47 % des cas, et leurs douleurs ont débuté avant 40 ans dans 35 % des cas. **L'arthrose perturbe fortement leur quotidien** : elle les fatigue (44 %), atteint leur moral (80 %), retentit sur leur vie professionnelle (70 %), l'image qu'ils ont d'eux-mêmes (64 %), leur vie sexuelle (28 %) et leur vie de couple (25 %). « Leur fardeau est lourd à porter. Il associe des douleurs (89 %), le sentiment de vieillir (46 %) et de nombreuses peurs : celles du handicap (53 %), de ne plus pouvoir se déplacer (36 %), de ne plus avoir de loisirs (46 %), d'avoir les articulations déformées (25 %) ».

Les antidouleurs ont un effet chez seulement 56 % des interrogés, et les traitements non médicamenteux chez un tiers d'entre eux. Et 90 % disent vouloir qu'on soulage enfin leurs douleurs ! Les patients expriment également l'envie d'avoir plus d'informations sur la maladie (80 %), un meilleur suivi médical (70 %) et de l'aide (20 %). Une situation que résume le Pr François Rannou : « Ils ont mal, souhaiteraient un meilleur service médical et ont le sentiment que personne ne s'intéresse à eux. Il reste du travail à accomplir... ».

Dr S.P.

D'après un entretien avec le Pr François Rannou, hôpital Cochin, Paris
(1) Jourdan C et al. PLoS One 2012;7(1):e30195
(2) Benhamou M et al. PLoS One 2013;8(1):e53886

Thérapies cellulaires Les pistes potentielles

Avec les biomatériaux, les biothérapies..., la thérapie cellulaire fait partie des pistes thérapeutiques potentielles en développement dans l'arthrose. Un 1^{er} traitement est déjà sur le marché en Corée.

● Sur quels arguments développer la piste de la thérapie cellulaire ? « Elle a potentiellement deux intérêts majeurs. Le premier est mécanistique : d'une part elle permet une régénération tissulaire grâce à la différenciation, d'autre part, les cellules injectées sécrètent des facteurs stimulants la croissance qui augmentent la trophicité. Le deuxième intérêt est dynamique. La sécrétion des cellules injectées (facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation) varie selon l'importance des lésions tissulaires et de l'inflammation. Qu'elle utilise des chondrocytes, des cellules progénitrices mésenchymateuses ou des cellules pluripotentes induites reprogrammées (iPS), la thérapie cellulaire s'autorégule pour s'adapter à l'environnement à la différence des autres traitements », explique le Pr Christian Jorgensen.

Les chondrocytes

Les essais avec des chondrocytes du malade ne sont pas probants. Ces cellules sont âgées. Les développements se poursuivent néanmoins avec des biomatériaux (implantation articulaire de chondrocytes cultivés sur matrices de biomatériaux, Société Fidia, Italie).

Les iPS

Des fibroblastes sont reprogrammés en cellules pluripotentes (des virus introduisent 4 facteurs de croissance) puis on relance la différenciation en chondrocytes. « Les iPS sont aujourd'hui du domaine de la recherche physiopathologique. Leur in-



Les CSM peuvent être cultivées et utilisées en injections locales pour refaire du tissu articulaire

térêt clinique potentiel est important car ce sont des cellules très immatures avec un potentiel de pluripotence », précise le Pr Christian Jorgensen.

Les cellules mésenchymateuses (CSM)

Issues de la moelle osseuse, des adipocytes, du placenta, de la pulpe dentaire ou du sang de cordon, les CSM peuvent être cultivées et utilisées en injections locales pour refaire du tissu articulaire.

Le Pr Christian Jorgensen coordonne le programme ADIPOA sur des CSM du tissu adipeux. Les études portent sur la gonarthrose primitive unilatérale, inflammatoire modérée à sévère du sujet de 45 à 75 ans sans antécédents chirurgicaux.

Une étude de phase I (18 patients, moyenne d'âge 55 ans) sur 6 mois a donné des résultats satisfaisants (chez 80 % des patients, sans effets secondaires), que confortent les résultats d'une étude similaire de phase I en Corée (1), également sur 18 patients. Le Pr Jorgensen indique qu'une phase II débute en double aveugle contre placebo (150 patients,

10 centres européens). Elle prévoit d'étudier l'efficacité sur 3 ans et le bénéfice structural sur 2 ans.

Les techniques de CSM allogéniques (donneur différent du receveur) sont les plus avancées. Elles utilisent des CSM issues de moelle osseuse ou du sang de cordon.

Dans l'arthrose intervertébrale, le programme MESODISC utilise des CSM de moelle osseuse allogéniques (en Espagne et bientôt dans d'autres pays européens).

Dans la gonarthrose, une étude utilisant des CSM de moelle osseuse allogéniques en Espagne « donne des résultats comparables à ceux des études avec CSM autologues. Aucun rejet lié à l'allogénicité n'est observé », précise le Pr Christian Jorgensen.

La société Medipost a eu l'AMM de la FDA de Corée en 2012 pour des CSM issues de sang de cordon, isolées après banking (Cartistem, flacons de 2 millions de cellules à injecter en intra-articulaire, 5 000 USD le flacon). « Une étude (2) randomisée versus mosaïcoplastie sur 50 patients a donné des résultats intéressants. À ce jour, 1 500 patients ont été traités avec de très bons résultats. Les cellules sont jeunes (sang de cordon) et la technique économiquement viable (un lot congelé permet de traiter des milliers de patients). Cependant, note le Pr Christian Jorgensen, avant d'espérer obtenir une AMM en Europe ou aux États-Unis, des études plus importantes en double aveugle contre placebo ou contrôle (par exemple l'acide hyaluronique) et avec un recul de 2 ans seront nécessaires ».

Dr S.P.

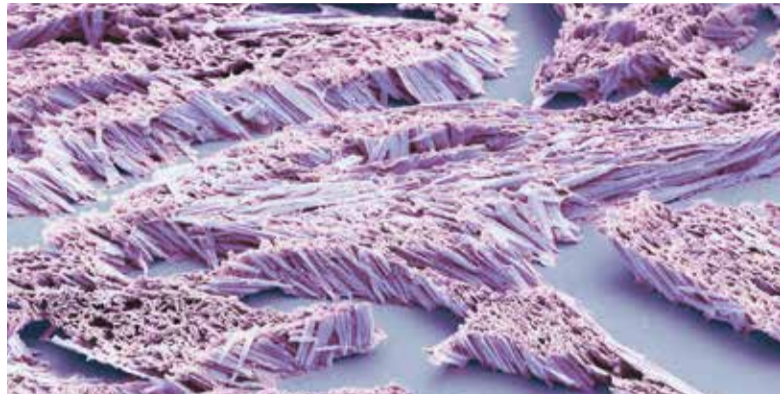
D'après un entretien avec le Pr Christian Jorgensen, CHU de Montpellier, Directeur IRMB, unité Inserm U1183.
(1) Koh YG et al. Arthroscopy 2013; 29(4): 748-55
(2) Saw KY, et al. Arthroscopy 2013; 29: 684-694

Goutte

Combattre les idées fausses

La goutte véhicule de nombreuses idées reçues qui nuisent à la prise en charge des patients et à la recherche, comme l'explique le Pr Thomas Bardin.

● S'il y a bien une maladie en rhumatologie qui souffre d'une mauvaise image, tant auprès du grand public que de nombreux médecins, c'est la goutte ! En effet, beaucoup pensent encore que cette affection a aujourd'hui disparu, qu'elle ne touche que les gros buveurs et qu'il y a bien assez de médicaments pour la traiter. Pour le Pr Bardin, il est donc grand temps de remettre de l'ordre dans ces images négatives ! Les idées fausses sur la goutte ne datent pas d'aujourd'hui ! Si l'on trouve déjà des descriptions de la goutte dans l'Égypte ancienne et à travers tous les âges, c'est toujours en association avec une image de débauche alimentaire et même sexuelle : Ambroise Paré par exemple, parlait de « goutte post-coïtale » ! « Or, même si les facteurs alimentaires jouent un rôle important, il faut un terrain génétique sous-jacent pour qu'une goutte se



La goutte n'est pas une affection douloureuse bénigne

déclenche », précise le Pr Bardin. Ainsi, en France, 0,9 % de la population est affectée par cette maladie. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes, ils ont souvent une insuffisance rénale ou reçoivent une diurétique thiazidique pour traiter une hypertension artérielle (l'excrétion d'acide urique est alors perturbée).

Les personnes obèses sont également à risque. « Comme cela revient finalement moins cher de mal manger que de manger équilibré, la goutte ne touche plus les riches et les puissants comme c'était le cas

du temps des rois. Sa fréquence est aussi en augmentation, notamment en Asie du sud et en Océanie, pour des raisons génétiques : la goutte y suit probablement les migrations des aborigènes de Taïwan vers les Philippines, le Vietnam, la Malaisie, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, ainsi que la Nouvelle-Calédonie puis la Polynésie. De plus, la « malbouffe » est récente dans ces contrées, d'où l'apparition de gouttes en masse ces dernières années ».

Une maladie familiale

Lorsqu'une personne déclare une goutte, on trouve une **histoire familiale dans 50 % des cas**. « Quand il y a un malade de la goutte dans une famille, les autres membres doivent vraiment surveiller leur poids et limiter leurs apports en bière (du fait de sa richesse en purine), en alcool et en sodas sucrés riches en fructose », insiste le Pr Bardin. C'est d'autant plus important que la goutte n'a rien d'une affection douloureuse bénigne comme beaucoup le croient. « L'accumulation d'urate dans les articulations sous forme de dépôts cristallins chroniques conduit à des lésions destructrices et le gros orteil n'est pas le seul touché : les pieds, les genoux, les mains, le rachis, toutes ces articulations peuvent être sévèrement atteintes. En outre, la goutte constitue un facteur de risque cardiovasculaire important, aggravé par sa fréquente association à une hypertension, un diabète, des dyslipidémies : les goutteux meurent ainsi souvent d'infarctus ou d'accidents vasculaires cérébraux. Faute de le savoir, beaucoup de malades

négligent leur traitement. En Angleterre, une étude sur l'observance a montré que seuls 20 à 30 % des goutteux recevaient un traitement hypo-uricémiant : 40 % des goutteux traités le stoppaient au bout d'un an. On se trouve donc face à un paradoxe : alors que la goutte a été l'une des premières maladies à bénéficier d'un traitement efficace (la colchicine). Les hypo-uricémiants apparus dans les années 1960-1970 sont capables de guérir la goutte à condition de les prendre sur le long terme. Or, beaucoup de malades sont sous traités (notamment par crainte d'accidents cutanés sous allopurinol) ou arrêtent d'eux-mêmes leurs médicaments, sous-estimant la gravité de cette affection. Et comme l'intérêt académique et l'enseignement de la goutte se sont évanouis dans les années 1980, la goutte chronique topacée qui avait quasi disparu, commence à réapparaître, ce qui est vraiment un comble », conclut le Pr Bardin.

Dr Nathalie Szapiro

D'après un entretien avec le Pr Thomas Bardin, hôpital Lariboisière, Paris

Éducation thérapeutique

Un nouveau programme à l'hôpital Lariboisière

Le programme d'éducation thérapeutique « Parlons goutte » mis en place par l'équipe du service de rhumatologie de l'hôpital Lariboisière permet, au-delà d'une amélioration de l'observance thérapeutique, un partage d'expérience entre patients.



Ateliers de groupe

La deuxième étape est une séance de groupe, consistant en une matinée d'ateliers successifs, permettant de répondre aux objectifs définis lors de la première étape.

Ces ateliers, mis en œuvre par une équipe pluridisciplinaire (infirmières, ergothérapeutes, pharmaciennes, diététicienne, médecins), expérimentée en rhumatologie et formée en éducation thérapeutique, sont l'occasion non seulement d'échanger sur les mécanismes de la maladie, les modes d'action des traitements, les mesures alimentaires adaptées, mais aussi de travailler sur des compétences d'autogestion des thérapeutiques, sur le retentissement de la goutte sur la vie quotidienne, l'humeur, le niveau de stress, et sur le dépistage des comorbidités cardio-vasculaires. Ils utilisent des techniques interactives, ludiques et des supports adaptés pour rendre les patients acteurs de leur traitement.

Au-delà d'une amélioration de l'observance thérapeutique, et donc de l'uricémie, cette prise en charge permet aux patients un échange, un partage d'expérience, qui leur donne des moyens pour mieux vivre leur quotidien avec la goutte, et mieux se soigner. Pour plus de renseignements, ou pour adresser vos patients, n'hésitez pas à consulter le site internet du service de rhumatologie de Lariboisière : <http://www.viggopetersen.fr>, ou à nous adresser un mail : parlons.goutte@lrb.aphp.fr

Dr Aline Frazier-Mironer

Hôpital Lariboisière, Paris

(1) De Vera MA et al. *Arthritis Care Res.* 2014; 66(10):1551-9.

(2) Frazier-Mironer A et al. *Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2014, Abstract D180.*

(3) Rees F et al. *Ann Rheum Dis.* 2012; 72(6): 826-30.

Médicaments génériques

Oui, mais...

La plupart des traitements prescrits en rhumatologie peuvent être substitués sans arrière-pensée, à l'exception de certains anti-ostéoporotiques et de présentations particulières.

● Les médicaments génériques doivent obéir à certaines règles (composition qualitativement et quantitativement identique au médicament princeps, équivalence sur le plan pharmacocinétique) mais ils peuvent différer dans le choix du dérivé (sel, ester...) du principe actif, la présentation (comprimés à la place de gélules ou inversement), la nature de l'excipient. À part, les biothérapies qui doivent faire la preuve de leur « biosimilarité » par des études expérimentales et cliniques.

Les Français champions de la non-substitution

Des soupçons vis-à-vis de l'efficacité ou de la sécurité des génériques, la perplexité ou les erreurs possibles des patients devant des modifications de nom ou de présentation, les interrogations sur les excipients à effet notoire (EEN) font de la France un très mauvais élève pour la consommation de génériques, avec 52 % des médicaments vendus en 2009 pour 71 % au Royaume-Uni, 75 % en Allemagne et 89 % aux États-Unis.

En ce qui concerne les EEN - amidon de blé, huile d'arachide, lactose, sulfites, etc. - potentiellement délétères sur certains terrains cliniques, ils se retrouvent aussi bien dans les princeps que dans les génériques, lesquels parfois en sont dépourvus. Ainsi le princeps Celebrex contient du lactose, pas le Célécoxib TEVA.

Pour pouvoir parler de « bio-équivalence » générique/princeps, on accepte des écarts ne dépassant pas 10 %, soit une valeur bien inférieure aux variations pharmaco-



La France est un très mauvais élève pour la consommation de génériques

cinétique inter- voire intra-individuelle. Ces variations suscitent cependant des interrogations pour les molécules à index thérapeutique étroit, comme les antivitamines K, la ciclosporine, la digoxine, le lithium, les anti-épileptiques, etc. et, parmi les antalgiques, pour certaines présentations en comprimés à libération prolongée ou dispositifs transdermiques à base d'opioïdes forts. La plupart des médicaments prescrits en rhumatologie - antalgiques, anti-inflammatoires, hypo-uricémiants, méthotrexate - ne semblent par contre guère poser de problèmes, la variabilité pharmacologique interindividuelle surpassant largement les potentiels écarts entre un princeps et ses génériques.

Question autour des bisphosphonates oraux

Le manque d'adhésion au long cours pour les traitements anti-ostéoporotiques comme l'alendronate ou le risédronate serait encore aggravé sous génériques. Ceux-ci pourraient majorer les effets indésirables, essentiellement digestifs, attribués à une trop rapide désintégration des comprimés génériques au niveau œsophagien et responsables d'irritations. Dans ce cas, la balance coût/

efficacité pencherait, malgré leur prix, en faveur des princeps. Mais les données existantes ne s'appuient que sur des données épidémiologiques rétrospectives et des tests de désintégration in vitro, et on manque d'essais randomisés en aveugle, la méfiance des patients vis-à-vis des génériques n'étant pas sans impact sur les inconvénients ressentis.

Actuellement, aucun traitement de rhumatologie ne figure sur la liste des médicaments dont la substitution est déconseillée par le British National Formulary.

« Notre rôle est d'instaurer ou de restaurer la confiance de nos patients dans les génériques », insiste le Pr Bernard Bannwarth « par exemple en prescrivant en dénomination commune internationale et en expliquant que nous disposons désormais de génériques parfaitement identiques aux princeps comme la prednisone, le risédronate ou le tramadol des laboratoires Zentiva ».

Un bémol cependant, la prescription large des génériques risque de faire obstacle à la recherche en particulier celle sur de nouvelles indications pour des médicaments anciens.

Dr Maia Bovard-Gouffrant

D'après un entretien avec le Pr Bernard Bannwarth, CHU de Bordeaux Bannwarth B, Kostine M, Poursac N. Les médicaments génériques posent-ils un problème en rhumatologie ? *Revue du rhumatisme* 2014; 81:1-3

Microbiote Un nouveau champ d'investigation

Des résultats encore très préliminaires indiquent l'existence d'une dysbiose intestinale dans certaines pathologies rhumatismales, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

● Le microbiote intestinal se compose d'environ 100 000 milliards de bactéries, soit 10 fois plus que le nombre de cellules eucaryotes du corps humain. Il contient un millier d'espèces bactériennes, la plupart anaérobies, incultivables et mal connues. Plus surprenant encore, alors que le génome humain se compose d'environ 25 000 gènes, le microbiote intestinal en compte 3,3 millions.

Ces espèces bactériennes peuvent être regroupées en fonction de leurs relations avec l'hôte. Un premier noyau fonctionnel vit en véritable symbiose : les bactéries qui le composent ont un rôle crucial pour notre santé, élaborant vitamines, acides aminés et acides gras essentiels que nous ne pouvons pas synthétiser. Un deuxième groupe de bactéries entretient une relation de mutualisme avec l'hôte : leurs interactions peuvent être proches des symbiotes, mais leur présence n'est pas indispensable. Un dernier groupe est constitué d'espèces commensales ou parasites, qui peuvent devenir pathogènes.

La première fonction du microbiote intestinal est d'ordre nutritionnel : aide à la digestion et production d'éléments nécessaires à notre métabolisme. La seconde est l'éducation du système immunitaire. Ainsi, la première colonisation du tube digestif du nouveau né par des bactéries du lait maternel (*Bifidus*) induit une immunité intestinale, essentielle pour le protéger des diarrhées infectieuses. Chez des animaux élevés en ambiance stérile et dont la flore intestinale est contrôlée, certaines bactéries (*Bacteroides*) induisent la différenciation de lymphocytes T régulateurs au sein des plaques de Peyer. À l'inverse, les bactéries filamentaires induisent une différenciation Th17. **Il y a donc, au sein d'un microbiote normal, des bactéries pro-inflammatoires et des bactéries anti-inflammatoires.** Un déséquilibre entre ces deux populations induit une dysbiose.

Quel rôle dans les maladies rhumatoïdes ?

Les rats transgéniques exprimant B27 développent spontanément une maladie inflammatoire associant des arthrites, une colite, des uvéites et une hyperkératose cutanée. Élevés en ambiance stérile, ces animaux ne développent pas la maladie. L'introduction de bactéries dans l'alimentation déclenche l'apparition du phénotype pathologique, montrant le rôle crucial des bactéries intestinales dans la physiopathologie de la spondyloarthrite.

Deux études récemment publiées ont révélé l'existence d'une dysbiose intestinale chez des patients atteints de spondyloarthrite ankylosante, naïfs de traitement, et chez des patients présentant un rhumatisme psoriasique. Ce dernier travail retrouve une réduction de la biodiversité marquée par la disparition de certaines espèces.

Dans la polyarthrite rhumatoïde débutante, une étude sur le microbiote oral, montre une sur-représentation de *Porphyromonas gingivalis*. Une autre, sur le microbiote intestinal, met en évidence une dysbiose caractérisée par une abondance anormale d'une prévolette.

Ces travaux encore très préliminaires montrent qu'un champ d'investigation nouveau s'ouvre pour les rhumatologues. À l'instar de la maladie de Crohn, dans laquelle on a mis en évidence une dysbiose spécifique marquée par disparition d'espèces anti-inflammatoires, **une meilleure**

caractérisation de la dysbiose associée aux rhumatismes inflammatoires pourrait permettre d'envisager des manipulations du microbiote à des fins thérapeutiques.

Pr Thierry Schaevebeke

CHU Bordeaux



Deux études révèlent l'existence d'une dysbiose intestinale chez des patients atteints de spondyloarthrite ankylosante

CHONDRO-AID FORT

FORMULE EXPERT

COMBRIE, ANALGESIE ET MOBILITE ARTICULAIRE EN 15 JOURS

+ GLUCOSAMINE + CHONDROITINE

CHONDRO-AID FORT

COMPOSITION :

- 1000 mg de GLUCOSAMINE
- 1000 mg de CHONDROITINE
- 100 mg d'acide hyaluronique

- Préserve et renforce le cartilage et lubrifie les articulations.
- Réduit le risque de glaucome articulaire à l'effort : sportifs, personnes âgées, travailleurs manuels...

LIÉE + EFFICACITÉ :

- Formule complète avec de la Glucosamine + Chondroïtine + Hyaluronate
- Meilleure formule en glucosamine et chondroïtine
- Glucosamine d'origine marine
- Formule 100% naturelle sans conservateurs | 60 jours d'utilisation.

CHONDRO-AID FORT est un médicament. Lisez attentivement le prospectus. Pour plus d'informations visitez www.chondroaid.fr

CHONDRO-AID FORT est un médicament. Lisez attentivement le prospectus. Pour plus d'informations visitez www.chondroaid.fr

Biosimilaires Une vraie alternative médico-économique ?

La diffusion des biosimilaires suppose, au-delà de la baisse des coûts, estimée entre 15 et 40 % par rapport au biologique de référence, l'assurance continue de la qualité des produits.

● Pourquoi donc recourir aux biosimilaires ? La perte de leur brevet d'ici 2019 de la plupart des biologiques conduit à se poser cette question. Une réponse trop rapide serait « parce que c'est moins cher », porteuse de critiques et de sous-entendus sur des médicaments low cost nécessairement de moins bonne qualité.

La question mérite un examen moins superficiel. Si l'argument du coût des traitements n'est pas irrécusable surtout lorsqu'il dépasse 10 000 € par an, il n'est pas suffisant si on ne considère pas en même temps leur efficacité. L'approche médico-économique consiste justement à estimer la valeur des médicaments par leur rapport coût-efficacité. Dans le cas des biosimilaires, ce raisonnement conduit à la recherche du moindre coût seulement parce qu'on leur prête une efficacité identique. Préconiser la prescription de biosimilaires repose ainsi sur deux hypothèses dont la

confirmation joue un rôle majeur pour leur diffusion, à savoir que ces produits sont moins chers mais aussi efficaces que les biologiques de référence.

S'agissant de l'efficacité (et de la qualité) des biosimilaires, la procédure d'enregistrement centralisée européenne et la collecte de données complémentaires en vie réelle sont à même de s'en assurer. Pour ceux qui s'avèreraient moins efficaces, l'argument du moindre coût comme justification à leur prescription pourrait être remis en cause au-delà de leur biosimilarité. Mais, à efficacité démontrée égale, le moindre coût des biosimilaires pourrait en faire une alternative médico-économique dont il faut envisager les conséquences.

Impact budgétaire

Un premier intérêt, non négligeable quoique rarement avancé, tient à l'augmentation de la capacité de production que permet l'arrivée de nouveaux acteurs, réduisant par là le risque de pénurie. Mais le bénéfice majeur réside dans la baisse des prix associée à l'arrivée des biosimilaires, avec un impact budgétaire favorable.



Des produits moins chers mais aussi efficaces que les biologiques de référence

Qu'en est-il réellement ? Si une réduction des coûts de recherche justifie des prix revus à la baisse, l'importance des coûts de développement, de production et d'enregistrement des biosimilaires conduit à penser que leur décote devrait se situer entre 15 % et 40 % par rapport au biologique de référence. C'est ce que l'on constate pour ceux déjà sur le marché, avec une variabilité selon les produits et les pays qui s'explique en partie par le prix initial de la bio-

thérapie et la politique de prix de son fabricant face à la concurrence. C'est aussi ce que confirme par la négative l'expérience autrichienne prévoyant une baisse progressive des prix selon le nombre de biosimilaires, jusqu'à 60 % au troisième entrant... qui n'est jamais venu. Sans parler de la perte de qualité que pourrait induire une pression trop forte sur les prix si on acceptait de dégrader les normes en la matière.

Concurrence par les prix et les « hors prix »

Ajoutons que deux dynamiques de baisse de prix sont envisageables

selon le type de régulation mis en place. On utilise jusqu'à présent, des tarifs différenciés pour les nouveaux entrants faisant jouer un mécanisme de concurrence par les prix. Le coût de traitement doit-il alors orienter la prescription ou la dispensation des produits ? L'alternative consiste à définir un prix de référence unique pour le princeps et les biosimilaires, ce qui neutralise le problème de la prescription et favorise la concurrence « hors prix », mais peut limiter le développement des biosimilaires.

Plus qu'une simple baisse des prix, la diffusion des biosimilaires suppose d'agir sur le comportement de prescription. Si la pression budgétaire devait conduire les hospitaliers à ouvrir leurs marchés publics aux biosimilaires, l'adhésion des prescripteurs comme des patients ne pourra être obtenue que par une assurance continue sur la qualité des produits et des incitations adaptées. Quant à la substitution par les pharmaciens, cette solution fait débat. Gageons que la politique des biosimilaires en discussion saura faire les bons choix !

Pr Pierre Levy

Université Paris-Dauphine

Développement, substitution... La réglementation, les enjeux

Les médicaments biosimilaires sont des « copies » de produits biologiques princeps, généralement fabriqués par biotechnologies, dont le brevet a expiré. La Pr Sylvie Hansel-Esteller, pharmacien et le Pr Jacques Morel, rhumatologue en éclairent les défis et les enjeux.

● « Les biosimilaires ne sont ni des génériques ni des biogénériques, indique la Pr Sylvie Hansel-Esteller. Comme les produits biologiques princeps, ce sont des protéines de haut poids moléculaire, de structure complexe, difficiles à caractériser et potentiellement immunogènes. Les génériques sont des petites molécules chimiques identiques à leur produit de référence ; les biosimilaires ne peuvent matériellement pas l'être : ils sont fabriqués - comme leur biologique princeps - à partir de matière première vivante (bactéries, cellules de mammifères) selon un procédé complexe, propre à chaque produit. Une réglementation stricte s'impose ».

Charte de qualité

En Europe, le développement et l'enregistrement des biosimilaires est réglementé. « Dès 2005, des guidelines ont été émises, précisant les exigences de qualité et les conditions d'évaluation. Le développement d'un biosimilaire prend 6 à 7 ans et passe par 3 étapes (caractérisation et similarité physico-chimique et biologique, études non cliniques de toxicité à dose répétée et locale, essais cliniques d'équivalence). La démonstration de la similarité est un exercice complet de comparabilité entre le biosimilaire et le produit de référence, en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Le but n'est pas d'établir un bénéfice en

soi pour le patient, mais de démontrer la similarité à un produit biologique de référence. L'extrapolation à d'autres indications est évaluée au cas par cas (1). Elle est attribuée avec un niveau de preuves suffisant de comparabilité et une justification scientifique fiable et objective », précise la Pr Sylvie Hansel-Esteller.

Augmenter l'accessibilité

En France, les médicaments biologiques représentent 10% du budget pharmaceutique. Les biosimilaires pourraient générer des économies de 500 millions à 1 milliard d'euros (2). « La réduction des coûts ainsi obtenue pourrait améliorer l'accessibilité aux agents biologiques dans certains rhumatismes inflammatoires ou maladies auto-immunes qui ne répondent pas aux critères de prescription actuels guidés par des impératifs économiques », explique le Pr Jacques Morel.

Efficacité, tolérance... quid de la substitution ?

« Les essais d'équivalence étudient sur 1 an l'impact de l'immuno-

génicité sur la tolérance et le maintien d'efficacité des biosimilaires, note le Pr Jacques Morel, mais avec un recul faible, de 1 an par rapport à des princeps sur le marché depuis 15 ans ».

La Pr Sylvie Hansel-Esteller précise que « tout médicament biosimilaire présent sur le marché est assorti d'un PGR-EU spécifique. Les données demandées à un biosimilaire pour démontrer sa comparabilité sont beaucoup plus nombreuses que pour un princeps dont le procédé de fabrication est modifié (1) [par exemple pour améliorer le rendement]. Chaque changement requiert une modification d'AMM (en moyenne 3 par an et par produit selon l'agence européenne du médicament). L'Infliximab a eu par exemple 37 modifications d'AMM ».

Dr Sophie Parienté

D'après des entretiens avec les Pr Sylvie Hansel-Esteller et Jacques Morel, CHRU Montpellier

(1) Weise et al. Blood 2012;120(26):5111-17
(2) Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsmail.pdf>

Les conditions de substitutions prévues par la loi (1)

- En initiation de traitement : substitution d'un médicament biologique princeps par un biosimilaire, si le médecin indique sur l'ordonnance « en initiation de traitement » et ne s'y oppose pas par une mention « non substituable ».
- En renouvellement : pas de substitution (sauf intérêt du patient).

Le pharmacien délivre le médicament biologique initialement prescrit si l'ordonnance précise « non substituable, en continuité de traitement ». Le décret d'application est attendu en juin 2015 (2).

(1) Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014
(2) Échéancier de mise en application de la loi : article 47, 1, 4° (article L5125-23-3 code de la santé publique), source : legifrance.gouv.fr, mise à jour du 6 mars 2015

Prise en charge de l'ostéoporose Restons optimistes !

La prise en charge de l'ostéoporose est sous-optimale. Le Pr Bernard Cortet souligne toutefois les raisons d'espérer.

● La diminution de 10 % par an des traitements anti-ostéoporotiques amorcée en 2009-2010 se poursuit. « Les pouvoirs publics et l'assurance-maladie ont réalisé la sévérité de l'affection et sa mauvaise prise en charge. C'est nouveau et encourageant. Ils peuvent améliorer la situation », estime le Pr Cortet. En 2014 lors d'une table ronde le Dr Pierre Gabach (CNAM) a précisé le nombre de ces fractures hospitalisées (165 000 en 2013) qui augmentent de 5 % par an, leur gravité (7 % de mortalité à 1 an) et leur coût (777 millions d'euros en 2013). Peu (20 %) sont à l'origine d'une prise en charge de l'ostéoporose. La baisse de 6,4 % par an depuis 5 ans du nombre d'ostéodensitométries (571 000 en 2013) préoccupe également la CNAM.

La prise en charge s'organise

À l'échelon international, le consensus pour optimiser la prise en charge est de se focaliser sur les patients déjà fracturés, les plus à risques de récurrence. Des filières fractures se développent : repérage systématique aux urgences et en traumatologie des fractures non traumatiques après 50 ans, rendez-vous en rhumatologie dans les semaines suivantes avec une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et un bilan biologique pour décider d'un traitement, et enfin suivi dans le même établissement ou en ville. Cette prise en charge coût-efficace est appuyée par les sociétés savantes. En France, le GRIO souhaite les fédérer : recensement (Pr Patrice Fardellone), journée dédiée le 22 septembre 2015. En 2012, puis 2014 le GRIO et la

SFR ont émis des recommandations pour simplifier la prise en charge.

De nouveaux traitements

L'odanacatib, inhibiteur de la cathepsine K (enzyme résorbant la trame osseuse) « apporte une approche ciblée inhibant la résorption osseuse mais se différencie des bisphosphonates ou du dénosumab par un impact moindre et transitoire sur les marqueurs de la formation osseuse. Le gain osseux DMO est confirmé par l'étude LOFT, randomisée en double aveugle contre placebo sur 5 ans (7 000 patients) : sous odanacatib (50 mg per os/semaine), baisse du risque de fractures vertébrales (-54 %), non vertébrales (-23 %) et de hanche (-47 %). Une demande d'AMM va être faite à l'échelon Européen. À ce jour il n'est pas possible de savoir si ce traitement sera remboursé », indique le Pr Bernard Cortet.

À plus long terme, des agents ostéo-anaboliques sont en développement. Le romosozumab et le blosozumab sont des anticorps anti-sclérostine. Les résultats des phases II en injections sous cutanées ont été publiés en 2014. À 1 an, la DMO lombaire augmente sous romosozumab (210 mg/mois) de 11,3 % et sous blosozumab (270 mg/15 jours) de 17,7 % (les gains de DMO à 1 an sont de 4 % sous alendronate et 6 % sous téraparatide). « Les marqueurs du remodelage osseux révèlent un effet découplant initial (formation augmentée, résorption diminuée), reviennent au point de départ à 6 mois puis diminuent secondairement (plus la résorption que la formation). Seules les études de phase III qui débutent permettront d'apprécier l'efficacité anti-fracturaire de ces molécules » indique le Pr Bernard Cortet. Dr S.P.

D'après un entretien avec le Pr Bernard Cortet, CHU Lille.

Maladie de Lyme Les bons réflexes diagnostiques

La Dr Christelle Sordet, rhumatologue au CHRU de Strasbourg, détaille la conduite à tenir pour diagnostiquer une forme rhumatologique de la maladie de Lyme. « Parmi les 15 % de formes disséminées de cette maladie, on trouve environ un quart d'arthrites de Lyme », précise le Pr Benoît Jaulhac, responsable du centre national de référence des Borrelia et chef du service de bactériologie au CHRU de Strasbourg.

● À quel moment un rhumatologue doit-il penser à une éventuelle maladie de Lyme ? Et quels examens doit-il réaliser pour confirmer ou infirmer le diagnostic ? « Les formes rhumatologiques de la maladie de Lyme sont très loin d'être majoritaires. Les rhumatologues, qu'ils exercent en ville ou l'hôpital, voient relativement peu de vraies arthrites de Lyme. Mais il est quand même bon d'avoir certains réflexes face à des tableaux cliniques bien précis », souligne la Dr Christelle Sordet.

Controverses

L'incidence de la maladie de Lyme en France donne régulièrement lieu à des controverses, parfois très médiatisées. Certains responsables associatifs ou professionnels de santé affirment en effet que l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation mais qu'elle reste large-

ment sous-diagnostiquée en France. Responsable du centre national de référence des Borrelia au CHRU de Strasbourg, le Pr Benoît Jaulhac ne souhaite pas alimenter la polémique. Il renvoie juste vers un article dont il est cosignataire, publié en août dernier dans la revue Eurosurveillance. L'article rend compte de l'évolution de l'incidence de la borréliose de Lyme à partir des données fournies par le réseau Sentinelles de l'Inserm, alimenté par les médecins généralistes.

« L'incidence de la maladie est d'environ 42 cas pour 100 000 habitants avec des différences géographiques. La maladie est ainsi plus présente dans le nord de la France que dans le sud. Et, au niveau européen, on constate que plus on va vers l'Est, plus l'incidence augmente. Elle est ainsi relativement élevée en Autriche et Slovaquie », souligne le Pr Jaulhac, en ajoutant que l'augmentation de l'incidence, mise en avant par ces responsables associatifs, ne se retrouve pas dans l'épidémiologie récente. « Durant cinq ans (2009-2014), l'incidence reste assez stable en France, poursuit-il. Alors, certes, on ne peut pas affirmer que tous les cas de borréliose de Lyme sont intégralement diagnostiqués en France. Mais on peut souligner que la majorité des tableaux cliniques atypiques qui nous sont adressés au Centre national de référence s'avèrent finalement ne pas être des maladies de



Il faut penser à la maladie de Lyme face à toute arthralgie

Lyme. Et c'est à peu près la même chose dans les autres pays ayant des centres nationaux de référence ».

Arthrite du genou

Le Pr Jaulhac précise aussi que dans la très grande majorité des cas (85 %), la pathologie se manifeste par un érythème migrant. « Ensuite, il y a environ 15 % de formes disséminées parmi lesquelles on trouve environ un quart d'arthrites de Lyme, précise-t-il. Même si cela n'est pas très fréquent dans la pratique rhumatologique

quotidienne, il faut quand même penser à la maladie de Lyme face à toute arthralgie, et plus encore face à toute arthrite, surtout localisée au genou. Il faut alors demander au patient s'il a pu être victime d'une morsure de tiques mais en étant conscient que certaines piqûres peuvent passer inaperçues », indique le Dr Sordet, en ajoutant que les rhumatologues sont plus sensibilisés dans les régions où l'incidence est plus forte. « En Alsace, par exemple, nous faisons beaucoup de sérologies mais il est vrai qu'en fin de compte, on trouve quand même peu de cas de maladie de Lyme », ajoute-t-elle.

Au CHRU de Strasbourg, le centre

national de référence des borrélioses a instauré une collaboration étroite avec le service de rhumatologie. « Une arthralgie et une séropositivité ne suffisent pas pour faire le diagnostic. C'est la raison pour laquelle nous demandons, pour tout patient ayant un épanchement articulaire, de faire un prélèvement articulaire pour rechercher le pathogène par PCR. Cela marche très bien et on peut voir ainsi si le pathogène a circulé », indique le Pr Jaulhac.

De son côté, la Dr Sordet tient aussi à attirer l'attention sur le fait qu'une maladie de Lyme peut entraîner des acrodermatites. « Cela reste très rare. Dans le service, nous avons deux ou trois cas par an. Cela concerne des patients qui, en général, se plaignent de douleurs localisées à une articulation avec des troubles vasomoteurs. La peau peut être violacée ou rouge. Dans ce genre de situation, il peut y avoir une errance diagnostique parce qu'on ne pense pas d'emblée à une maladie de Lyme. On évoque une algodystrophie ou des problèmes vasculaires de type ischémie ou autres. Il y a donc un réel intérêt à faire une sérologie, ce qui nous aide beaucoup pour le diagnostic », souligne la Dr Sordet.

Antoine Dalat

D'après un entretien avec la Dr Christelle Sordet, CHRU de Strasbourg et le Pr Benoît Jaulhac, CHRU de Strasbourg

Spondyloarthrite ankylosante Riche moisson 2014

Données de l'imagerie pour le diagnostic précoce, impact du tabagisme sur l'incidence de la maladie et la réponse au traitement, efficacité des anti-TNF alpha : revue de la littérature 2014-2015.

● Les informations s'accumulent concernant la nature et la qualité de l'aide fournie par l'imagerie pour le diagnostic précoce des spondyloarthrites axiales. Il a tout d'abord été montré au sein de la cohorte DESIR, chez des patients ayant des rachialgies inflammatoires récentes, que la reconnaissance d'une sacro-iliite sur une radiographie de bassin était peu fiable, que ce soit par des cliniciens en vie réelle ou par des lecteurs entraînés de façon standardisée (1). Ceci reporte donc encore plus le débat sur l'apport de l'IRM des sacro-iliaques et/ou du rachis dans ce diagnostic précoce.

La reconnaissance d'un œdème des sacro-iliaques en IRM paraît, toujours au sein de la cohorte DESIR, plus « fiable » que celle de la sacro-iliite radiographique, même s'il existe environ 12 % de patients dont l'IRM paraît faussement classée « sans œdème », avec les conséquences que ceci peut avoir sur le diagnostic et le traitement (2). Il faudrait probablement intégrer certaines lésions structurales dans la reconnaissance d'une sacro-iliite à l'IRM comme le montre un travail international sur deux cohortes de patients comprenant des spondyloarthrites ankylosantes, des rachialgies inflammatoires, mais également des contrôles avec des patients ayant des rachialgies « mécaniques » et



Le tabac est associé à une diminution de la réponse aux traitements anti-TNF alpha

même des volontaires sains (3). Une autre étude sur ces mêmes cohortes montre que la lecture, par des lecteurs expérimentés, de l'IRM du rachis chez des patients ayant une IRM des sacro-iliaques considérée comme normale, permet de reclasser comme spondyloarthrite axiale de 16 à 24 % des patients faussement classés rachialgies mécaniques, mais conduit à l'inverse à classer faussement comme spondyloarthrite axiale 11 à 27 % des patients ayant des rachialgies mécaniques et même 17,5 % de volontaires sains (4). Il y a donc incontestablement des patients chez lesquels l'IRM du rachis peut être de « type spondyloarthrite » alors que l'IRM des sacro-iliaques est normale mais la difficulté est donc d'avoir une définition suffisamment spécifique des lésions

que l'on prend en considération sur le rachis pour ne pas trop faire d'erreurs diagnostiques par excès. D'autres analyses portées sur ces mêmes cohortes sus citées ont justement montré que la prise en compte d'au moins deux ou au moins trois coins inflammatoires n'avait pas d'utilité diagnostique pertinente (en comparant les spondyloarthrites axiales non radiographiques aux rachialgies mécaniques), et qu'il en était de même pour l'existence d'au moins six coins graisseux, ces deux références étant celles communément admises pour le moment (5). Ainsi, dans notre pratique quotidienne, si nous devons recourir à l'IRM du rachis dans un objectif de diagnostic positif, il faut réellement plusieurs (trois, quatre ?) coins inflammatoires et/ou encore plus de coins graisseux (six, au-delà ?), tout ceci dépendant également de l'âge, avant de considérer qu'il s'agit d'éléments de diagnostic.

Moindre réponse au traitement chez les fumeurs

Le tabac est apparu encore plus impliqué que dernièrement dans les spondyloarthrites. Ainsi une étude basée sur un registre d'une région norvégienne, a montré que le tabagisme était associé à l'incidence de la spondyloarthrite ankylosante, ce qui pourrait amener à déconseiller le tabagisme chez les patients à haut risque de spondyloarthrite ankylosante (famille de SA, B27 +...) et ce pour des raisons purement rhumatologiques (6). La cohorte suisse a, elle, montré que chez 698 patients ayant une spondyloarthrite axiale qui débutaient un traitement par anti-TNF

alpha, le fait de fumer était associé à une diminution de la réponse aux traitements anti-TNF alpha (7).

Épargne des AINS

Les études menées ces dernières années ont montré l'efficacité des anti-TNF dans les formes axiales non radiographiques. Il s'agit d'études pivots, qui demandent toujours à être confirmées par des données plus proches de la pratique réelle. Ces résultats ont été fournis par une analyse au sein de la cohorte DESIR, analyse qui confirme l'efficacité des anti-TNF alpha chez des patients atteints de rachialgies inflammatoires de moins de 3 ans, répondant ou ne répondant pas aux critères de SA, avec cependant une réponse encore meilleure dans le sous-groupe de patients avec sacro iliite à l'IRM (8).

Parmi les effets bénéfiques supposés des anti-TNF alpha dans la spondyloarthrite figurait la diminution de la consommation d'AINS. Ceci a été confirmé par une étude en double aveugle randomisée contre placebo montrant une réduction significativement plus élevée

de la consommation d'AINS chez les patients traités par etanercept comparativement au placebo sur 8 semaines (9).

Pr Pascal Claudepierre

- Hôpital Henri Mondor, Créteil
(1) van den Berg R et al. Arthritis Rheumatol 2014;66:2402-11
(2) van den Berg R et al. Ann Rheum Dis. 2015; on line
(3) Weber U et al. Ann Rheum Dis 2015; on line
(4) Weber U et al. Ann Rheum Dis 2014; on line
(5) Weber U et al. Arthritis Rheumatol 2014; on line
(6) Videm V et al. Rheumatol 2014;41:2041-8
(7) Ciurea A et al. Ann Rheum Dis 2015; on line.
(8) Molto A et al. Arthritis Rheumatol 2014;66:1734-44
(9) Dougados M et al. Arthritis Research and Therapy 2014;16:481

Les conflits d'intérêts de tous les auteurs intervenant dans ce numéro sont présentés sur www.lequotidiendumedecin.fr/conflits_dinterets

Rédactrice en chef :
Dr Hélène Collignon
Secrétaire de rédaction :
Béatrice Dumont

LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN
Édition hebdomadaire
Capital : 4000 Francs
Statut : Société à responsabilité limitée
Siège social : 10 rue de la République, 67000 Strasbourg
Téléphone : 03 88 11 22 71 - Fax : 03 88 11 22 72
Publication : le mardi de chaque semaine
Membres fondateurs : 1000
Membres adhérents : 10000
Membres correspondants : 1000
Imprimé en France - 100% papier recyclé
CIP : 8571 1007 2001 - 000000
N° de diffusion : 10000
Le Quotidien du Médecin est une publication de l'Association Française des Médecins (AFM) - 1000000000
Tous droits réservés
Membre de l'Association Française des Médecins (AFM) - 1000000000
Membre de l'Association Française des Médecins (AFM) - 1000000000
Membre de l'Association Française des Médecins (AFM) - 1000000000

Rémission des rhumatismes inflammatoires Une décroissance progressive du traitement

La rémission clinique et biologique est un objectif atteignable chez une grande majorité de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

● Le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde a été complètement transformé au cours des quinze dernières années grâce à un changement de paradigme dans la prise en charge des patients : le diagnostic est fait de façon très précoce, les traitements sont initiés dès le diagnostic et les stratégies thérapeutiques sont devenues plus dynamiques avec la notion « *Treat to Target* », ciblant un objectif de rémission. Ces stratégies plus agressives et la multiplication des options thérapeutiques ont permis de limiter les conséquences de la maladie, tant fonctionnelles (moins de handicap) que vitales, avec une réduction de la surmortalité cardiovasculaire.

Rémission ou rémissions

La rémission est donc un objectif thérapeutique atteignable. Cependant, il y a rémission et rémission. Au quotidien, on utilise une définition pragmatique reposant sur l'indice DAS 28 qui permet d'identifier des patients dont la maladie est bien contrôlée avec une probabilité de progression faible.

D'autres définitions plus exigeantes ont été proposées notamment une définition dans laquelle on note au maximum une articulation gonflée, une articulation douloureuse, une CRP à 10 mg/L et une évaluation globale de la maladie par



La multiplication des options thérapeutiques et des stratégies plus agressives ont permis de limiter les conséquences de la maladie

le patient à 10/100 sur une échelle visuelle analogique. Avec une telle définition, la proportion de patients en rémission chute et l'objectif ne devient atteignable que dans une minorité de cas.

Au-delà des débats d'outils ou de définition, il apparaît clairement que **des patients en rémission clinique et biologique peuvent garder une activité résiduelle infraclinique**, lorsqu'on utilise des moyens d'imagerie modernes tels que l'échographie. Cela se traduit par une hypervascularisation visible en étude doppler; celle-ci a été associée avec un risque de majoration des dégâts articulaires sur les radiographies.

Avec tous ces éléments, la rémission reste l'objectif thérapeutique de choix et les règles suivantes peuvent être suivies :

1 - Cibler la rémission telle que définie sur les outils utilisés en pratique (DAS28 par exemple).

2 - Vérifier l'absence de synovite doppler positif en échographie chez ces patients cliniquement bien contrôlés. En cas de synovite résiduelle, une adaptation du traitement sera nécessaire, à commencer par des gestes locaux.

3 - Chez certains patients, la rémission selon DAS 28 n'est pas atteignable notamment en raison d'une évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient élevée. Un objectif moins ambitieux de « faible activité » pourra alors être employé, sous couvert de l'absence de synovite doppler positif en échographie.

Un allègement thérapeutique

De plus en plus de publications évoquent la possibilité de réduire les traitements. Les récentes recommandations de l'EULAR et de la SFR permettent d'envisager le schéma de décroissance thérapeutique.

Le premier élément incontournable est de **réduire et d'arrêter la corticothérapie** qui a une toxicité cumulée. Ensuite, il est logique de diminuer les traitements les plus « à risques » sur le plan infectieux, à savoir les biothérapies. Les premières expériences publiées concernaient des tentatives d'arrêts des traitements biologiques, tout d'abord les anti-TNF du fait de leur antériorité mais également de façon plus récente, le tocilizumab. Dans la grande majorité de ces études, l'interruption des traitements biologiques aboutit à une rechute rapide chez plus de la moitié des patients, rechute pour laquelle on ne dispose pas de facteur prédictif. Il existe donc un consensus pour **éviter ces interruptions brutales au profit d'une décroissance progressive**, par une diminution soit des doses, soit de la fréquence des injections.

Les études de décroissance ont principalement été conduites avec les anti-TNF et nous disposons désormais des résultats de 4 essais randomisés. Deux ont été réalisés chez des patients en faible activité de la maladie depuis plus de 6 mois sous etanercept. Il s'agissait soit de maintenir le traitement à dose pleine, soit de diviser la dose par 2, soit d'interrompre ce traitement. Au cours de l'année de suivi, plus de 50 % des

patients chez qui l'etanercept a été arrêté rechutaient. En revanche, il n'existait pas de différence entre la pleine dose et la demi-dose, avec seulement 20 % de reprise évolutive. Cette étude a été confirmée par une autre montrant qu'en cas de reprise évolutive de la maladie, la reprise du traitement à pleine dose, permettait dans la quasi-totalité des cas de contrôler à nouveau la maladie.

Deux autres essais ont montré la faisabilité d'un espacement progressif des injections d'etanercept et adalimumab. Le risque de rechute était supérieur dans le bras espacement par rapport au bras maintien; cependant, le retour à un schéma d'administration plus rapproché en cas de rechute permettait de contrôler à nouveau la maladie. Actuellement, ces stratégies de décroissance progressive sont l'option privilégiée chez les patients en rémission prolongées sous anti-TNF. On manque encore de données sur les autres biothérapies.

En conclusion, la rémission clinique et biologique est un objectif atteignable pour une grande majorité de patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde. Cet objectif thérapeutique ouvre la possibilité d'une réduction des traitements notamment lorsqu'il n'existe plus d'activité inflammatoire résiduelle, pour la plus grande satisfaction des patients et de l'assurance-maladie.

Pr Bruno Fautrel

UPMC, GRC08, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et Santé Publique, Service de rhumatologie, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris

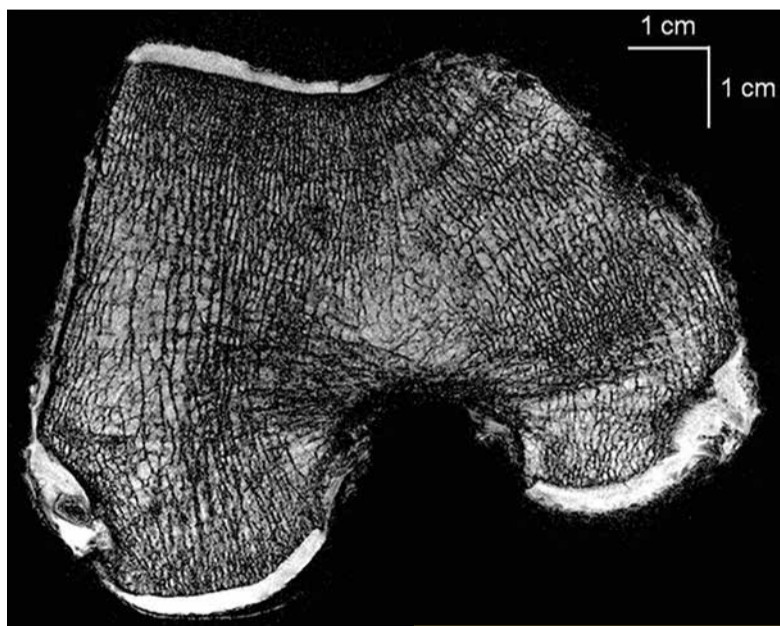
L'IRM de demain Une imagerie à ultra haut-champ

Si l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du proton a permis une percée spectaculaire dans le monde médical en permettant une analyse non ionisante des organes et des tissus mous, l'imagerie à ultra-haut champ (IRM-HF) devrait déboucher sur une nouvelle ère de l'imagerie non invasive.

● Cette course vers les hauts champs magnétiques a débuté avec le remplacement progressif et toujours en cours des appareils conventionnels 1,5T par des appareils 3T afin de réduire les temps d'acquisition ou d'améliorer la résolution des images. Le passage aux appareils ultra-haut champ (7 Teslas [T]) permettra certainement une progression dans le même sens mais nous donnera aussi accès à des modalités nouvelles d'imagerie. Aujourd'hui, parmi les 30 000 appareils d'IRM installés dans le monde, une trentaine de centres sont équipés d'appareils 7 T (une douzaine en Europe dont 2 en France). Ces appareils sont dédiés uniquement à la recherche dans un cadre strict.

Ostéoporose et arthrose

Les principaux domaines de recherche développés à ce jour en IRM-HF en ostéo-articulaire concernent principalement l'ostéoporose et l'arthrose. L'exploration de l'os tra-



Coupe transversale d'un condyle fémoral humain acquise par une séquence d'écho de gradient (TR: 20 ms, TE: 4,45 ms, coupe de 1 mm, résolution dans le plan: 170 x 170 µm²)

béculaire nécessite des résolutions de l'ordre de 150 microns et des séquences à temps d'écho ultra-court, de l'ordre de la ms. L'IRM-HF permet d'atteindre de telles valeurs et la qualité supérieure des images obtenues a clairement été démontrée au cours de ces dernières années. Ce type d'approche permet d'accéder aux indices de trabéculatation (nombre et épaisseur des trabécules...) qui sont étudiés dans le cas de l'ostéoporose.

Concernant l'arthrose, l'IRM-HF offre des perspectives inégalées pour l'exploration du cartilage et plusieurs approches deviennent

possibles. En IRM du proton, le contraste obtenu entre le cartilage et le tissu environnant permet de songer à des techniques robustes de segmentation conduisant à une quantification de l'épaisseur et du volume cartilagineux. Par ailleurs, la cartographie haute résolution des temps de relaxation transversaux devient possible et donne des informations indirectes sur le contenu en collagène de la matrice cartilagineuse. Les mesures d'échanges entre les protons de l'eau et ceux d'autres composés permettront une quantification *in vivo* du contenu en protéoglycane de cartilage. D'autres perspectives s'ouvrent concernant d'autres noyaux que le proton, le sodium par exemple. En effet, le sodium étant un élément essentiel du cartilage, ce type d'approche permettra le développement de nouveaux biomarqueurs fonctionnels de l'intégrité cartilagineuse et la détection précoce d'une perte en protéoglycane, prémices de lésion arthrosique. Les premières études réalisées dans un cadre prospectif ont permis d'identifier, au niveau du genou, un gradient de concentration au niveau du cartilage sain et de quantifier les effets de techniques de transplantation cartilagineuse.

Exploration du carpe

L'IRM-HF pourrait également permettre d'explorer des structures de taille réduite. Les premières images à haut-champ du poignet offrent des résolutions inférieures à 200 microns et permettent une visualisation de structures fibrocartilagineuses notamment celle du complexe triangulaire du carpe. Dans le domaine des rhumatismes inflammatoires, aucune étude n'a été rapportée à ce jour. Gageons

cependant que des explorations dans le domaine des rhumatismes microcristallins, de la polyarthrite rhumatoïde et des spondyloarthropathies devraient voir le jour prochainement.

Compte tenu de la valeur élevée du champ magnétique, les puissances déposées lors des explorations sont plus élevées. Des dispositifs adéquats de sécurité sont mis en place par les constructeurs en concertation avec l'ensemble de la communauté scientifique et d'une façon générale, les explorations conduites à très haut-champ sont bien tolérées par les volontaires.

L'IRM-HF est un défi technologique en marche qui devrait apporter sous peu de nouveaux biomarqueurs de nombreuses pathologies ostéo-articulaires. L'unité mixte recherche du CNRS 7339 située sur le campus de la Timone et soutenue par l'APHM et l'université d'Aix-Marseille a relevé ce défi dans le cadre des programmes d'excellence scientifique qui lui permettent à ce jour de développer des programmes de recherche à très haut-champ à côté de ceux conduits sur des appareils plus conventionnels (1,5 et 3T).

Dr David Bendahan, Pr Sandrine Guis, Dr Jean-Pierre Mattéi

Centre de résonance magnétique biologique et médicale (CRMBM), centre d'exploration métabolique par résonance magnétique (CEMEREM), Aix-Marseille université (AMU), CNRS

Obésité et psoriasis Quels liens ?

L'obésité gagne du terrain. Aujourd'hui 30 % des Français sont en surcharge pondérale et 15 % sont obèses. Le Pr Pascal Richette s'interroge sur les relations entre obésité et rhumatisme psoriasique et donne des éléments de réponse à l'aide de données récentes de la littérature.

● Y a-t-il un lien phénotypique entre obésité, psoriasis et rhumatisme psoriasique ? « Plusieurs études (1) ont montré le risque accru chez la femme obèse de développer un psoriasis cutané », rappelle le Pr Pascal Richette. « Deux équipes (2,3) indépendantes viennent de démontrer sur des études de suivis de cohorte (respectivement la Nurse Health Study et la Health Improvement Network) que le risque de développer un rhumatisme psoriasique est six fois plus important chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) initial est élevé. La relation entre l'IMC et l'augmentation du risque de rhumatisme psoriasique est linéaire ».

Comment expliquer cette relation ? Une étude (4) révèle une association entre hypercholestérolémie et risque accru de développer un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique. L'hypercholestérolémie peut s'inscrire dans le cadre d'une dyslipidémie en cas d'obésité. Une associa-

tion fréquente entre rhumatisme psoriasique et syndrome métabolique (dyslipidémie, HTA, obésité) est d'ailleurs décrite (5).

« Le risque de développer un rhumatisme psoriasique est six fois plus important chez les patients dont l'indice de masse corporelle est élevé »

Variations d'adipokines

Une hypothèse physiopathologique fait intervenir les variations de production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux. « Chez l'obèse, la production de leptine augmente, tandis que celle d'adiponectine diminue. Ces modulations d'adipokines pourraient jouer un rôle sur l'immunité acquise mais aussi sur le système RANK/RANK-Ligand et expliquer les érosions osseuses du rhumatisme psoriasique » note le Pr Pascal Richette.

Cela a-t-il des conséquences thérapeutiques ? « En 2013, Di Minno et al (6) ont montré que l'obésité est un facteur de mauvaise réponse au

traitement dans le rhumatisme psoriasique. Eder et al. viennent de le confirmer (7) : dans le rhumatisme psoriasique, la probabilité d'obtenir une rémission sous traitement est plus faible si le patient est obèse ou en surpoids. Faire perdre du poids à un patient obèse atteint de rhumatisme psoriasique peut améliorer la réponse au traitement. Une étude de Di Minno et al. (8) en atteste : les patients obèses atteints de rhumatisme psoriasique chez lesquels on initie un traitement par anti-TNF alpha, multiplient par 6 leur probabilité de rémission en cas d'amaigrissement supérieur à 10 % du poids de leur corps ».

Dr Sophie Parienté

D'après un entretien avec le Pr Pascal Richette, rhumatologue, hôpital Lariboisière, Paris

- (1) Prey Set al. Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(suppl 2):h23-30
- (2) Li W et al. Ann Rheum Dis 2012;71(8):1267-72
- (3) Love T J et al. Ann Rheum Dis 2012;71(8):1273-77
- (4) Wu Set al. Arthritis & rheumatology 2014;66(2):304-10
- (5) Raychaudhuri SK et al. Metab Syndr Relat Disord 2010;8(4):331-34
- (6) Di Minno MN et al. Arthritis Care Res 2013;65(1):147-7
- (7) Eder Let al. Ann Rheum Dis 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448
- (8) Di Minno MN et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1157-62.

Os et cartilage Liaisons vertueuses

Des études expérimentales dans un modèle d'arthrose chez la souris ont permis de préciser les relations existantes entre altérations du cartilage et lésions de l'os sous chondral. Elles montrent que l'os est un tissu fondamental dans la régulation du cartilage, comme l'explique la Pr Martine Cohen-Solal.

● « Nous nous sommes intéressés au rôle du tissu osseux sur le cartilage car plusieurs observations montrent que l'os peut contribuer soit à l'initiation, soit au développement d'une arthrose. C'est ainsi que dans un genou arthrosique par exemple, on observe une perte du cartilage et une augmentation de la masse osseuse sous ce cartilage. Pendant très longtemps, on a pensé qu'il s'agissait d'une condensation osseuse secondaire à la contrainte mécanique. Ce n'est pas aussi simple. De récentes études américaines ont notamment montré que lorsque l'on suivait des genoux arthrosiques dès le début, des lésions osseuses telles que des microcracks ou/et une néovascularisation ou/et une nécrose, étaient déjà présentes et prédictives de la perte de cartilage. Ce constat nous a poussés à analyser ce qui se passait au départ sur des modèles animaux et nous avons pu mettre en évidence une augmentation du nombre d'ostéoclastes, ces cellules qui détruisent l'os sous-jacent », explique le Pr Martine Cohen-Solal. Fort de ce constat, l'expérimentation a été poursuivie afin d'en savoir plus...

Des relations étroites

« Nous avons utilisé des modèles animaux chez qui nous avons induit une arthrose en produisant une instabilité articulaire, indique la Pr Cohen-

Solal. Dans une première étude, nous avons utilisé l'ostéoprotégérine (un inhibiteur des ostéoclastes) et montré que cette molécule pouvait prévenir les modifications de l'os sous chondral et du cartilage au cours de l'arthrose débutante. Nous avons réitéré l'expérience, mais sur un autre modèle animal où existe une hyperrésorption osseuse (souris ovariectomisées) et obtenu des résultats similaires et ensuite, dans une troisième expérience réalisée chez des souris génétiquement modifiées pour présenter un hyperremodelage osseux. Ces trois expériences sur différents modèles animaux ont ainsi permis de montrer qu'il existe une hyperrésorption de l'os sous chondral et que l'inhibition de la résorption induit une prévention de l'arthrose. Cet effet préventif se voit sur le plan structural et au niveau des protéases : en effet, la production de métalloprotéases à l'origine de la dégradation du cartilage est inhibée. Agir au niveau du tissu osseux a donc bien un impact sur le cartilage ».

Un inhibiteur de Wnt pour agir sur l'os et sur le cartilage ?

L'équipe de la Pr Cohen-Solal s'est aussi penchée sur l'identification d'une molécule susceptible de faire le lien entre l'os et le cartilage. « Nous nous sommes naturellement intéressés à une molécule appelée Wnt car cette molécule joue un rôle clé dans l'activation de la formation osseuse, mais elle est inhibée dans l'arthrose. Nous avons notamment voulu savoir s'il existait une molécule capable d'inhiber Wnt à la fois dans le tissu osseux et dans le cartilage. Nous avons ainsi choisi deux inhibiteurs naturels de Wnt : Dkk1 et la sclérostine. La question était de savoir si ces antagonistes produits

par l'os pouvaient inhiber Wnt dans le cartilage ». Pour répondre à cette question, l'équipe du Pr Cohen-Solal a utilisé un modèle animal qui surexprime Dkk1 par les ostéoblastes (d'où une masse osseuse importante). « Nous avons pu montrer que Dkk1 osseux induit une prévention de l'arthrose, ce qui confirme notre hypothèse ».

« Dans une autre expérience, nous avons utilisé des souris qui n'ont plus de sclérostine, un inhibiteur de Wnt qui entraîne une masse osseuse élevée mais pas d'arthrose. Or, quand on induit une instabilité articulaire chez ces souris, l'arthrose se développe. Il y a donc une possibilité d'agir à partir de l'os sous chondral sur le cartilage. Encore faut-il arriver à cibler l'os sous chondral et non l'os en général. C'est notre prochaine étape : chercher à mettre en évidence les facteurs plus spécifiquement produits par l'os sous chondral » conclut la Pr Cohen-Solal.

Dr Nathalie Szapiro

D'après un entretien avec la Pr Martine Cohen-Solal, Inserm U1132 & USPC Paris-Diderot, département de rhumatologie, hôpital Lariboisière, Paris

La réciprocité existe !

● Il existe une autre approche, suivie par d'autres équipes dans le monde, qui consiste à montrer que le cartilage va lui aussi interagir avec l'os sous chondral (réciprocité). Mais comme il existe assez peu de molécules capables de pénétrer dans le cartilage, il est plus difficile de travailler dans ce sens.

Professions Santé 0173 281311

URGENT. RHUMATOLOGUE
recherche **A 5000 €**
Libéral étudiant (âge 30-35 ans), expérience professionnelle dans le domaine de médecine (rhumatologie) (possibilité de spécialisation).
Canton de Vaud
Contact : medecins@professions.ch - Tél. 021 73 28 13 11

202015. LARIBOISIERE - 20 ans de libéral ou si
URGENT - Carte d'identité de RHUMATOLOGUE
dans une clinique avec possibilité de pluri-activité
Hospital et clinique sur place (diagnostic)
Collaborer avec des spécialistes (généralistes, pédiatres et cardiologues)
Développement 2015
Tél. 01 42 26 26 13 - Fax 01 42 26 26 13
Email : lariboisier@professions.ch

À savoir en cas de PEP CE
UN MÉDECIN MPR
en CDI pour l'Unité PEP CE - 8 000 € de l'année
Pour des informations plus précises contactez-nous
Plusieurs sites à l'échelle de la région de la Vallée de l'Arve, CC 01
Missions : organiser la prise en charge médicale et paramédicale selon les directives de la
Pour plus de détails et pour tout le détail de nos missions, contactez-nous

A à Z emplois SA
libéral
Nous recherchons pour
région de la Vallée de l'Arve
des **MÉDECINS**
dont un ou deux **RHUMATOLOGUES**
Nous avons une connaissance de plusieurs pratiques de Rhumatologie et nous sommes en mesure de garantir un excellent salaire.
Nous vous proposons de travailler dans des conditions idéales, de l'indépendance et d'indépendance complète de la famille.
Nous pouvons vous envoyer nos documents à l'adresse mail :
medecins@professions.ch ou 021 73 28 13 11

202015. LARIBOISIERE - 20 ans de libéral ou si
Recherche URGENT de RHUMATOLOGUE(S)
pour de nouvelles pratiques dans l'Unité PEP CE
- Possibilité de pluri-activité (hospital et clinique)
- Possibilité de travailler dans des conditions idéales de l'indépendance et d'indépendance complète de la famille.
Développement 2015
- Di Minno MN et al. Arthritis Care Res 2013;65(1):147-7
- Di Minno MN et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1157-62.
Tél. 01 42 26 26 13 - Fax 01 42 26 26 13
Email : lariboisier@professions.ch

202015. LARIBOISIERE - 20 ans de libéral ou si
RHUMATOLOGUE pour installation en libéral
Contact : Dr THOMAS - Tél. 01 42 26 26 13 - medecins@professions.ch

202015. LARIBOISIERE - 20 ans de libéral ou si
URGENT. RHUMATOLOGUE
recherche **A 5000 €**
Libéral étudiant (âge 30-35 ans), expérience professionnelle dans le domaine de médecine (rhumatologie) (possibilité de spécialisation).
Canton de Vaud
Contact : medecins@professions.ch - Tél. 021 73 28 13 11

CHU
LA REGION
LE CHU DE LA REGION
HÔPITAL PIERRE-BENITE DE SARTROUVILLE
recherche pour son service de RHUMATOLOGIE
1 PRATICIEN CONTRACTUEL ou
1 ASSISTANT SPECIALISTE en Rhumatologie
Pour plus d'informations contactez-nous
Tél. 02 35 12 12 12 - Fax 02 35 12 12 12
Email : medecins@professions.ch