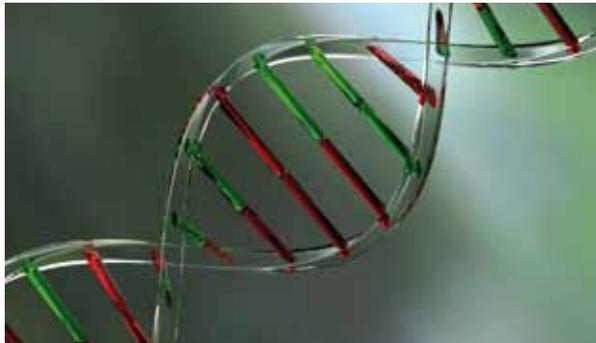


espoirs
Collection Maladies Rares

Maladies systémiques et auto-immunes rares

Actes du Colloque
de la Fondation Groupama pour la santé
Paris, le 12 mai 2009



*Fondation Groupama
pour la santé*

Vaincre les maladies rares

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama pour la santé
Siège social : 8-10 rue d'Astorg 75008 Paris
Tél. : 01 44 56 32 18
info@fondation-groupama.com – www.fondation-groupama.com

espoirs
Collection Maladies Rares



Sommaire

Ouverture	4
Jean-Luc Baucherel	
Point sur le Plan National Maladies Rares	6
Loïc Guillevin	
Conférences	11
Tables rondes	41
Conclusions du colloque	96

Ouverture

■ Jean-Luc BAUCHEREL

Bonjour à toutes et tous. Au nom du Conseil d'Administration de la Fondation Groupama pour la santé, je veux vous dire tout le plaisir que nous avons à vous accueillir aujourd'hui pour ce troisième colloque que nous organisons au Siège de Groupama. Je vous remercie d'être venus aussi nombreux. Votre présence témoigne de l'intérêt que vous portez aux sujets qui seront traités aujourd'hui.

Notre Fondation a été créée en 2000, à l'occasion du centenaire de Groupama. Notre Groupe étant le premier assureur santé individuelle en France, nous avons souhaité nous investir dans une action de mécénat. Nous avons immédiatement choisi de participer à la lutte contre les maladies rares pour deux raisons : d'une part, nous estimons que les maladies rares méritent d'être mieux connues, reconnues et soutenues ; d'autre part, aucune fondation d'entreprise ne s'est encore engagée totalement au service des personnes atteintes et de leurs proches.

Depuis neuf ans, la Fondation vise un triple objectif : apporter une aide financière aux projets présentés par les associations de malades, soutenir la recherche médicale sur ces maladies et favoriser la diffusion de l'information auprès de tous les publics, directement ou indirectement concernés. Aujourd'hui, près de 4,5 millions d'euros ont été apportés à 92 associations pour 162 projets, ainsi qu'à 23 jeunes chercheurs. Une grande moitié des soutiens a été apportée avec le concours des onze caisses régionales de Groupama, qui relaient de plus en plus l'engagement de la fondation sur le terrain. Nous travaillons également en étroite collaboration avec nos trois partenaires : l'Alliance Maladies Rares, Orphanet et l'Envol.



Jean-Luc BAUCHEREL
Président de Groupama
et de la Fondation
Groupama pour la Santé

Nous avons choisi de consacrer ce colloque aux maladies auto-immunes rares pour trois raisons. Tout d'abord, ce thème est familier à notre Fondation en raison des liens qu'elle a développés depuis quelques années avec une vingtaine d'associations pour soutenir la lutte contre ces maladies. En outre, les maladies auto-immunes rares constituent un enjeu de santé publique important, si l'on en croit les structures hospitalières qui viennent de lui être dédiées dans le cadre du plan Maladies Rares, avec 12 centres de référence nationaux et 76 centres de compétences régionaux. Enfin, ces maladies demeurent mal connues et les échanges scientifiques sont encore trop peu fréquents.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Loïc Guillevin et Madame Ginette Volf d'avoir accepté notre proposition de conduire ce colloque. Ils ont contribué à l'organisation du programme de cette journée, en étroite collaboration avec le Docteur Richard Guédon, Directeur Médical de Groupama, et Gabriel de Montfort, Secrétaire Général de la Fondation. Je remercie également les différents intervenants, représentants du corps médical et membres d'associations de malades, qui ont accepté de donner de leur temps pour nous apporter leurs connaissances et leurs témoignages. Je remercie enfin Monsieur Alain Ducardonnet, Docteur et journaliste à LCI, qui a bien voulu animer une nouvelle fois cette journée.



Le point sur le Plan National Maladies Rares

■ Loïc GUILLEVIN

La première phase du Plan National Maladies Rares est aujourd'hui achevée. Un certain nombre de centres de référence ont été mis en place et le processus s'est poursuivi avec la création de centres de compétences. Un rapport analysant le premier plan a été remis dernièrement par le professeur Tchernia. Le premier comité National de Labellisation (CNCL) est désormais remplacé par un comité de suivi, chargé d'analyser les rapports d'expertise des centres labellisés qui ont été confiés à la Haute Autorité de Santé.

Le premier objectif du Plan était d'organiser les filières de soins. Dans un premier temps, nous avons décrit ce que devait être une telle filière. Les soins devaient d'abord être « ascendants », fournissant aux médecins et aux patients une information sur les centres de référence. La coordination devait rendre la filière efficace. La partie « descendante » vient de se mettre en place avec un aval géré par les centres de compétence. Le financement du premier plan a été de 100 millions d'euros pour les cinq ans écoulés, ce qui a permis au dispositif de fonctionner.

La première étape a été l'identification de centres de référence formant un réseau d'expertise national. Les centres ont été mis en place année après année, par tranche de 25 à 30 centres. Les tous derniers centres viennent d'être créés.

Le CNCL comprenait des experts médecins, des malades et des membres de diverses institutions de santé. Le Comité a donné son avis sur les moyens, sur le choix des personnes qui devaient coordonner les centres. À cet égard, il convient de souligner que le périmètre d'un centre n'est pas celui d'un service hospitalier. Il est construit autour d'une personne référente pour une ou plusieurs maladies, qui regroupe autour de lui plusieurs personnes,



Loïc Guillevin
Professeur des
Universités,
Coordonnateur du
Centre de référence des
maladies systémiques
et auto-immunes
rares (vascularites et
sclérodermies), Hôpital
Cochin, Paris

de préférence dans un même lieu. Lorsque le responsable du centre s'en va, il doit être remplacé, et un nouveau centre est alors mis en place après une nouvelle procédure d'expertise.

Un centre de référence est un centre expert pour une ou plusieurs maladies. Dans le cas des maladies auto-immunes rares, le nombre de pathologies est souvent très important. Le centre est également un centre de recours pour les patients et les médecins du pays. Il doit permettre au malade d'être pris en charge dans le centre, tout en guidant et coordonnant les professionnels de santé afin qu'une prise en charge près du domicile du patient puisse être mise en place. Les paramédicaux doivent le cas échéant être formés à certaines fonctions et doivent acquérir certaines spécificités. Le centre de référence doit animer des essais thérapeutiques et établir une recherche « translationnelle » entre les cliniciens et les chercheurs fondamentaux. Enfin, les centres ont vocation à établir des guides de bonnes pratiques, en collaboration avec les autorités de santé. Ces référentiels de bonnes pratiques existent pour un certain nombre de maladies et peuvent être trouvés sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) : www.has-sante.fr.

Une coordination doit être établie entre centres de référence et centres de compétence. A fortiori, les centres de référence doivent parler d'une seule voix et collaborer activement aux divers protocoles qu'ils ont eux même initiés. Les centres



de compétences ont été créés afin de prendre en charge les malades. Ils doivent collaborer avec les centres de référence et deviendront les acteurs de la coordination locale des soins. La création de ces centres a suscité de nombreuses discussions et parfois beaucoup d'amertume car certains y ont vu une hiérarchisation des compétences stigmatisant, une fois un centre de compétence désigné, « l'incompétence » de ceux qui n'avaient pas été sélectionnés. La Loi prévoyait qu'il n'y ait qu'un centre de compétence par région ou inter-région, c'est dire que de nombreux centres qualifiés n'ont pas été retenus sans pour autant qu'ils puissent être jugés comme incompétents.

Les centres de compétences adaptent et adoptent les règles déjà établies pour la prise en charge des malades. Ils participent aux essais et à la recherche translationnelle. Ils doivent former les médecins et paramédicaux de leur région, permettant au patient de bénéficier localement de la même qualité de soins que dans le centre de référence.

Questions de la salle

(1) Président de
l'association « Wegener
Info Services »

■ Monsieur PIASTRA⁽¹⁾

Obtiendrons-nous bientôt une réelle qualité des centres de compétences ? Certains centres de compétences n'appliquent pas le plan national de diagnostic et de soins à des patients atteints de la granulomatose de Wegener. Je doute également fort de la remontée des informations des centres de compétences vers les centres de référence.

■ Loïc GUILLEVIN

La question est importante. L'évaluation des centres de référence et de compétences permettra de préciser les choses. Les centres de compétences viennent d'être créés. La première réunion du centre vascularites s'est tenue il y a un mois. Je crois qu'il faut leur donner un peu de temps. Il faudra bien sur être vigilant sur l'existence d'une réelle collaboration entre centres, qui doit aller au-delà d'un affichage visant uniquement à promouvoir certaines équipes.

(2) Présidente de
l'association maladies
auto-immunes de la
peau et des muqueuses

■ Josette FELICE⁽²⁾

Compte tenu de ce que nous savons des difficultés actuelles, les patients devraient conserver le droit de se rendre au centre de référence directement, sans être soumis au préalable à un avis positif du centre de compétences dont ils dépendent. En effet, sans cet avis, la Sécurité Sociale ne prend pas en charge le transport et le diagnostic. Nous rencontrons des problèmes de diagnostic. Qu'est-ce que les centres de compétences apportent de plus?

■ Loïc GUILLEVIN

Dans les textes, il est prévu que tout le monde puisse accéder aux centres de références. Une lettre explicative adressée aux caisses d'assurance maladie peut régler les éventuels problèmes. Pour le reste, je crois qu'il se

produira autour des maladies rares ce qui s'est produit autour du cancer et des hémopathies. Il faut que le malade ait près de lui des médecins assurant la prise en charge globale de leur maladie. Néanmoins, cette prise en charge, selon le niveau de sévérité de la maladie, peut se faire dans des centres de référence ou de compétence et doit faire alors l'objet de réunions de concertation.

■ Jacques BERNARD⁽¹⁾

Dans l'ancien plan, il était question de la formation et de l'information des professionnels de santé. Qu'envisagez-vous pour l'information du médecin généraliste ?

(1) Fondateur de
l'Alliance Maladies Rares

■ Loïc GUILLEVIN

L'errance diagnostique est un réel problème, bien qu'il se pose essentiellement pour des maladies génétiques rares.

Pour celles-ci, il s'agit de faire progresser le diagnostic. Le plan a permis de faciliter la détection des gènes responsables de certaines maladies.

La place du médecin généraliste est essentielle. En cas d'errance diagnostique, il doit avant tout penser à orienter les patients vers des centres appropriés pour émettre un diagnostic.

■ Eric HACHULLA

Il est inutile de vouloir éduquer les médecins généralistes aux maladies auto-immunes. C'est inenvisageable. Ce qu'il faut éduquer, c'est le doute. Si nous avons un doute, il convient de solliciter un avis complémentaire. Les jeunes générations ne sont pas réticentes à solliciter un avis complémentaire. Le spécialiste, s'il est contacté, pourra alors bien orienter le patient ou émettre un diagnostic. Le pouvoir des médias pour faire connaître ces maladies est également très important.



Conférences

- I. Maladies systémiques et auto-immunes rares :
les difficultés diagnostiques du lupus,
de la vascularite et de la myosite.

Loïc Guillevin

12

- II. Maladie de Behçet : au-delà de l'aphtose.
Bertrand Wechsler

24

- III. Quoi de neuf dans la sclérodermie ?
Eric Hachulla

30

1 Maladies systémiques et auto-immunes rares : les difficultés diagnostiques du lupus, des vascularites et des myosites

■ Loïc GUILLEVIN

Je vais tenter de dresser un tableau général d'un certain nombre de maladies qui, toutes, appartiennent au groupe des maladies autoimmunes et systémiques, même si, parfois, elles sont sans rapport les unes avec les autres. Je traiterai successivement du lupus, des vascularites et des myosites.

Le diagnostic de ces maladies est souvent difficile, car elles sont systémiques. Le fait que plusieurs organes soient touchés multiplie le nombre de symptômes. Par ailleurs, le symptôme initial n'est pas unique, stéréotypé, les patients se dirigeant, selon le symptôme principal, vers tel ou tel spécialiste d'organe. La difficulté consiste alors à appréhender l'ensemble des symptômes.

Lorsque la polyarthrite est inaugurale, le patient consulte un rhumatologue. Il ira voir un dermatologue pour des problèmes cutanés, un hématologue, un néphrologue ou un dermatologue peuvent être consultés selon les organes touchés.

Il ne faut pas oublier le biologiste, qui va orienter le diagnostic en fonction de la recherche d'auto-anticorps. Néanmoins, il n'est pas le prescripteur. Selon le débrouillage initial, les analyses faites par le biologiste permettent de préciser l'affection et parfois même de porter un diagnostic.

Il convient aussi d'être très méfiant lorsque les tests biologiques sont dissociés de la clinique. La découverte d'un auto-anticorps, hors d'un contexte clinique, ne permet pas d'affirmer l'existence d'une maladie. De même, ce n'est pas parce que l'on met en évidence un gène que le patient souffre de la maladie associée à ce gène.



Loïc Guillevin
 Professeur des
 Universités,
 Coordonnateur du
 Centre de référence des
 maladies systémiques
 et auto-immunes
 rares (vascularites et
 sclérodermies), Hôpital
 Cochin, Paris

La difficulté varie donc selon les maladies. Nous allons de maladies de diagnostic et de traitement très simples à des situations très compliquées.

Le lupus

Dans certains cas, le diagnostic du lupus est aisé à établir. La biopsie rénale permet, par exemple, de porter un diagnostic. La difficulté est plutôt la prise en charge thérapeutique, qui doit faire appel à des médecins connaissant particulièrement bien cette maladie.

Le diagnostic est difficile lorsque le symptôme est isolé. Dans le cadre du lupus, une fièvre persistante ou une perforation isolée de la cloison nasale sont difficiles à inscrire dans un contexte, car elles peuvent appartenir à plusieurs maladies. Un livedo isolé (*figure 1*) peut également orienter vers un lupus ou une maladie auto-immune proche.

Figure 1 - Livedo à larges mailles observé au cours d'un lupus systémique



En revanche, certains symptômes, comme un érythème périorbitaire, a priori atypique était dans l'exemple que nous montrons ici, bien le fait d'un lupus caractéristique (*figure 2*). Dans l'autre cas, une éruption érythémato-squameuse, qui pouvait faire penser à une mycose, traduisait en fait une forme de lupus extrêmement grave (*figure 3*).

Figure 2 - Érythème périorbitaire simulant une dermatomyosite mais traduisant, en fait, un lupus systémique



Figure 3 - Lésions érythémato-squameuses des doigts au cours d'un lupus systémique

Les anticorps antinucléaires, présents de façon isolée, ne sont pas spécifiques. Lorsque le taux des anticorps anti-nucléaires est inférieur à 1/160, il ne s'agit pas d'un argument en faveur d'une maladie auto-immune. En effet, 5 % à 20 % de la population possède des auto-anticorps, à un titre faible et non significatif, sans être malade pour autant et n'aura probablement jamais de maladie auto-immune.

Certains anticorps anti-ECT peuvent mettre sur la voie du lupus. Par exemple, l'anti-Sm est très spécifique du lupus, persistant après la guérison du patient. L'anti SSA/ SSB est associé au lupus, mais aussi à la maladie de Gougerot-Sjögren, qui peut lui être associée. La présence d'un anticorps anti-ADN double brin est caractéristique du lupus.

Le test de dépistage usuel des anti-ADN est l'ELISA. Ce test est très sensible, mais n'est pas très spécifique. Il doit donc être complété par une technique radio-immunologique (Farr) et/ou par un test sur *Crithidia Luciliae*, qui sont tous deux beaucoup plus spécifiques (figure 4).

Les vascularites

J'en viens à présent aux vascularites. Dans certaines vascularites, nous trouvons des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et dans d'autres non. Le diagnostic est alors beaucoup plus difficile.

La classification des vascularites est relativement simple. Elle est largement fonction du calibre des vaisseaux. Des maladies comme l'artérite à cellules géantes (Horton), touchent l'aorte et les branches de l'aorte. La maladie de Kawasaki touche les vaisseaux de moyen calibre et les petites artères. Enfin, un grand nombre de maladies atteignent les artérioles, les veinules et les capillaires. Les vascularites associées aux ANCA sont la maladie de Wegener, le syndrome de Churg et Strauss et les glomérulonéphrites isolées.

Dans ce groupe de maladies inflammatoires des vaisseaux de petit calibre, nous retrouvons un certain nombre d'affections

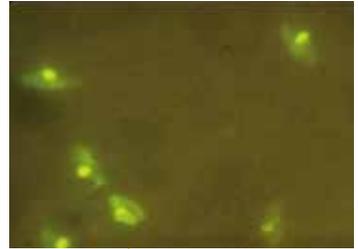


Figure 4
Test immunologique positif pour *crithidia luciliae* (trypanosome du chien). La fluorescence est positive sur la mitochondrie qui contient de l'ADN

qui ne sont pas associées aux ANCA, tel le purpura rhumatoïde ou la cryoglobulinémie associée au virus de l'hépatite C. L'inflammation du vaisseau peut être extravasculaire, comme dans la maladie de Wegener, avec des formes quasiment tumorales, granulomateuses.

Dans certaines périartérites noueuses, des anévrysmes apparaissent (*figures 5 et 6*), conséquence du dépôt de complexes immuns, antigène-anticorps, dans la paroi des vaisseaux, généralement à une bifurcation lorsque le courant devient turbulent. L'endothélium vasculaire est alors lésé. Le panel de manifestations est très étendu et les symptômes variables.

L'intérêt pour les vascularites a indiscutablement pris beaucoup d'ampleur. Ceci résulte de la découverte des ANCA (*figures 7 et 8*) et de l'augmentation de ce groupe de vascularites. A l'inverse, certaines maladies, comme la périartérite noueuse, sont en voie de disparition. La périartérite noueuse se développait souvent à la suite d'une infection par le virus de l'hépatite B et la vaccination a réduit ce risque de contamination.

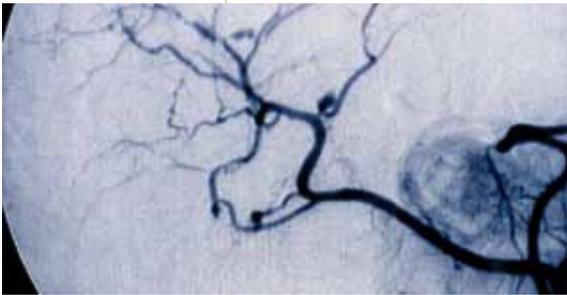


Figure 5 - Anévrysme de l'artère hépatique, situé à une bifurcation vasculaire. Nombreuses sténoses irrégulières de l'artère hépatique

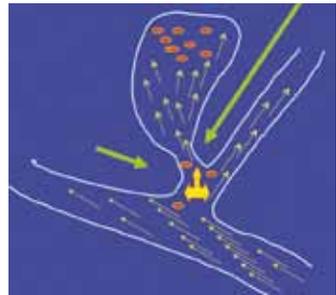
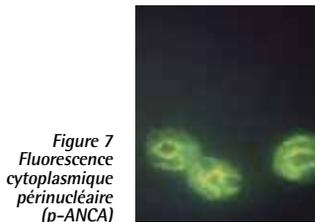


Figure 6 Les complexes antigène-anticorps se fixent sur la paroi du vaisseau et lésent l'endothélium



*Figure 7
Fluorescence cytoplasmique périnucléaire (p-ANCA)*



*Figure 8
Fluorescence cytoplasmique diffuse du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (c-ANCA)*

Certains auto-anticorps jouent un rôle pathogène, et d'autres sont simplement le reflet d'une maladie. Les ANCA appartiennent à la première catégorie. Le transfert passif d'anticorps anti- myéloperoxydase de souris ou bien à des cellules de la rate (splénocytes) à une autre souris induit une vascularite rénale chez la souris receveuse. Cela fournit la preuve que cet anticorps n'est pas un simple témoin de la vascularites mais qu'il joue un rôle.

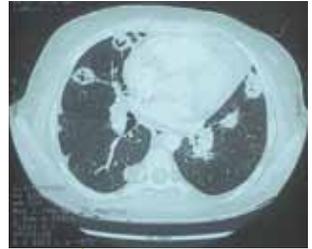


Figure 9 - Multiples nodules pulmonaires, bilatéraux, certains excavés au cours d'une maladie de Wegener

La taille des vaisseaux et la présence du granulome ont un impact diagnostique. Le type de vaisseau mais aussi l'organe atteint sont également importants. Dans certaines maladies, comme la périartérite noueuse, il n'y a pas d'atteinte pulmonaire. Dans la maladie de Wegener, il y a des nodules pulmonaires (*figure 9*). Le problème est que les médecins vont d'abord penser à une tumeur pulmonaire ou à une infection. Une atteinte pulmonaire nodulaire isolée est donc difficile à diagnostiquer. L'hémorragie pulmonaire s'observe également dans la maladie de Wegener. Enfin, certains patients présentent une pneumonie interstitielle associée aux ANCA, qu'il y ait ou pas une vascularite associée.

Enfin, de très nombreux germes peuvent aussi être responsables de vascularites. La découverte d'un virus peut orienter vers une catégorie ou un type de vascularite. La PAN due au VHB est une maladie infectieuse. Les personnes guérissent dans l'année qui suit l'infection. Les traitements se fondent plus sur des antiviraux que sur des corticoïdes.

La cryoglobulinémie est une maladie chronique. La vascularite peut se développer après 10 à 20 ans d'incubation. La maladie rechute souvent, en dépit des importants progrès thérapeutiques réalisés.

L'infection par le VIH peut s'accompagner de vascularite. Il convient donc de rechercher, devant toute vascularite, une infection rétrovirale, ainsi que des germes opportunistes.

Les vascularites peuvent être également secondaires à d'autres pathologies, comme les cancers ou les hémopathies.

Nous avons vu toute l'importance des ANCA. On les a parfois observés, à faible taux, chez des sujets n'ayant pas de vascularite. A l'inverse, 80 % des granulomatoses de Wegener ont des ANCA, 40 % des maladies de Churg et Strauss, et aucune périartérite noueuse. Les ANCA peuvent également s'observer dans certaines infections et certaines maladies inflammatoires du tube digestif. Il convient donc de s'assurer qu'il n'y a pas d'infection avant de prescrire des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs.

Pour diagnostiquer une vascularite, nous sommes conduits à faire une ou des biopsies. Lorsque le malade a une fièvre isolée et une grande altération de l'état général, il convient de faire une biopsie du muscle (*figure 10*), mais pas du nerf (car il n'y a pas de neuropathie). D'autres sites biopsiques sont accessibles. Par exemple, il est possible de biopsier l'artère temporale (*figure 11*).

Une autre forme de vascularite est l'artérite à cellules géantes. Le patient a habituellement mal à la tête, parfois une vision trouble ou double. Le plus souvent, une maladie de Horton est diagnostiquée mais l'artère temporale peut être siège d'une artérite nécrosante. Les corticoïdes sont aussi efficaces dans cette dernière situation mais une immunosuppression peut aussi être nécessaire.

Figure 10 - Artérite nécrosante d'un vaisseau de moyen calibre

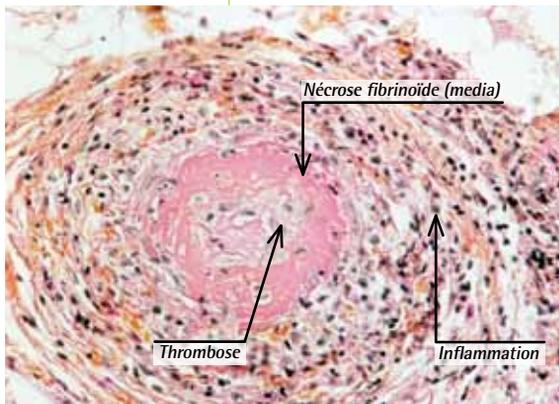
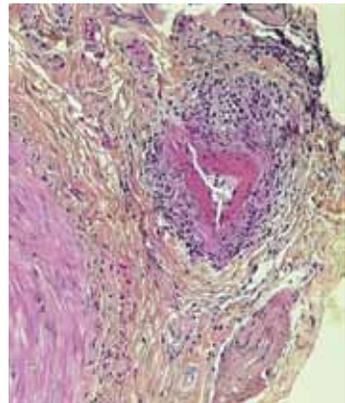


Figure 11 - Artérite nécrosante d'une branche de l'artère temporale



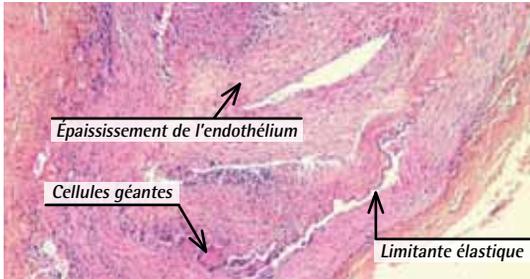


Figure 12 - Artère temporale montrant une artérite à cellules géantes



Figure 13 - Grosse artère temporale au cours de la maladie de Horton

À côté des formes typiques avec céphalées, la maladie de Horton peut se traduire par des signes plus généraux : une fièvre à 38° inexpliquée, un amaigrissement, une grande fatigue, un syndrome inflammatoire marqué ou une toux sèche isolée résistant aux anti-tussifs et aux antibiotiques.

Ces symptômes doivent faire suspecter le diagnostic d'artérite à cellules géantes, appelée maladie de Horton. Dans sa forme typique, la biopsie de l'artère temporale permet de conduire le diagnostic. D'autres cas sont bien plus difficiles à identifier (figures 12 et 13).

Sur le plan pathogénique, nous savons que l'antigène pénètre l'adventice et progresse de l'extérieur vers l'intérieur du vaisseau. Les lymphocytes T sont stimulés. L'interféron gamma stimule la fabrication des cellules géantes. L'épaississement de l'endothélium figure 14 va progressivement obstruer l'artère. L'échographie de l'artère temporale pourrait permettre de détecter l'épaississement de l'endothélium vasculaire, ce qui serait très évocateur du diagnostic. Nous utilisons cet outil comme aide au diagnostic, même s'il ne peut se substituer à une biopsie, en l'état actuel de nos connaissances. Une fois le diagnostic porté, il convient aussi de rechercher une aortite (figure 14) ou un syndrome de l'arc aortique. Chez un patient atteint d'artérite temporale, l'épaississement s'observe également dans les artères du cou, et pas seulement au niveau de l'artère temporale. Des tests appropriés permettent de constater l'extension de la maladie. Le traitement fait disparaître

Figure 14 Inflammation de la paroi de l'aorte (épaississement)



l'inflammation. Il convient néanmoins de surveiller l'aorte et ses branches, car les patients peuvent développer un anévrisme de l'aorte dans les années qui suivent la maladie.

Les myosites

Je terminerai par les myosites. Les trois types classiques de myosite sont la dermatomyosite, la polymyosite et la myosite à inclusion. Néanmoins, nous avons vu décrire, au fil des années, d'autres myosites, telles les myopathies nécrosantes auto-immunes.

La dermatomyosite est une maladie rare. Elle se manifeste par des signes cutanés et une atteinte déficitaire prédominant sur les épaules et les cuisses. Les douleurs sont intenses. Les malades perdent parfois beaucoup de poids. Au niveau des mains, les papules de Gottron sont typiques. Des calcifications peuvent s'observer. L'érythème péri-unguéal est également évocateur de la maladie (*figure 15*).

Les calcifications se développent au fil des années. Des sujets guéris continuent à développer des calcifications à l'âge adulte.

Je vous livre le cas suivant : un footballeur professionnel a dû arrêter le sport en raison d'une myosite, se traduisant entre autres par une perte de poids impressionnante. Sa maladie a récidivé fréquemment. Elle s'améliorait sous corticoïdes et échanges plasmatiques et transitoirement sous cyclosporine. De nouveaux immunosuppresseurs ont été essayés, mais le malade perdait progressivement ses forces. Il est devenu grabataire. Les CPK atteignaient 44 000 unités.

Le patient s'améliorait grâce aux échanges plasmatiques, ce qui suggérait la présence d'un facteur circulant impliqué dans la survenue de la maladie. La biopsie musculaire montrait une image de nécrose. La recherche immunologique mettait en évidence des anticorps anti-SRP. Lorsqu'il avait été traité, 15 ans auparavant, la maladie n'était pas connue. Dès que l'on a mis en évidence l'anticorps, et prescrit un traitement par le rituximab, l'état du malade s'est rapidement

Figure 15 - Érythème périunguéal au cours d'une dermatomyosite



amélioré. Depuis ce traitement, le patient va bien et peut à nouveau marcher. Le diagnostic ne consiste donc pas seulement à étiqueter la maladie, mais à en améliorer le traitement à la lumière des découvertes les plus récentes. Le patient a reconstitué partiellement sa masse musculaire.

Régulièrement, de nouveaux anticorps sont mis en évidence, permettant d'affiner la classification traditionnelle des myosites. Les nouveaux anticorps permettent de décrire de nouveaux sous-groupes, ce qui peut déboucher sur des traitements mieux ciblés et plus efficaces.

Un des plus récemment décrit est le syndrome des anti-synthétases caractérisé par la présence des anticorps anti-JO1 ou anti-PL7 et anti-PL12. Ce syndrome est caractérisé par des signes articulaires, mais aussi cutanés et viscéraux (pulmonaires par exemple).

Comme vous le voyez, le diagnostic des maladies auto-immunes et systémiques est complexe. Je ne vous en ai brossé qu'une partie.



Questions de la salle

■ Christiane KARAKOGLU

Je souffre de polychondrite atrophiante. Ma mère souffre d'une hypothyroïdie de Hashimoto. J'hésite à vacciner ma fille contre l'hépatite B, car il y a un terrain auto-immun familial. Doit-on prendre en compte les antécédents auto-immuns familiaux pour vacciner ?

■ Loïc GUILLEVIN

Il est bien entendu nécessaire d'examiner systématiquement les antécédents des patients. Néanmoins, chacun connaît la polémique autour du vaccin contre l'hépatite B et de ses effets prétendus dans l'induction d'une maladie auto-immune. Si une bonne étude épidémiologique avait été faite, l'on aurait constaté qu'il n'y avait pas plus de scléroses en plaques chez les personnes vaccinées que chez les non-vaccinées. Malheureusement, le moratoire appliqué à la vaccination est aujourd'hui responsable, au moins partiellement, du retour de l'hépatite B. Les périartérites noueuses dues au VHB commencent également à réapparaître. La vaccination est donc indispensable et doit être recommandée dans la plupart des maladies systémiques et auto-immunes.

L'hypothyroïdie de Hashimoto est une maladie auto-immune d'organe, qui n'est en aucun cas une contre-indication à une vaccination. En outre, il n'y a pas, a priori, de lien entre la thyroïdite de Hashimoto et la polychondrite. Aucune des deux maladies que vous citez ne contre-indique, à mon avis, une vaccination.

.../...

■ Josette FENICE

Vous avez dit qu'il pouvait ne pas y avoir d'auto-anticorps. Cela signifie-t-il que ces anticorps n'existent pas ou que l'on ne peut pas les trouver ?

■ Loïc GUILLEVIN

Dans certaines maladies, il n'y a effectivement pas d'auto-anticorps. S'agissant de la cryoglobulinémie, l'agent causal est un virus. Il crée des complexes qui circulent et se déposent dans les vaisseaux. Dans d'autres maladies, il y a bien un auto-anticorps qui n'est pas toujours mis en évidence au moment où la maladie est diagnostiquée. Je rappelle que les anti-PL7 et PL12 ont été identifiés il y a moins de dix ans. Je suis persuadé que nous trouverons dans les décennies qui viennent de plus en plus d'anticorps et de marqueurs des maladies. Je rappelle néanmoins qu'une maladie ne se résume pas à un anticorps et qu'un anticorps ne veut pas dire qu'il y a maladie.

■ Une intervenante

La maladie de Horton est-elle rare ou plutôt mal diagnostiquée ? La corticothérapie à faibles doses marche souvent bien pour traiter ses symptômes. Malheureusement, les récurrences sont fréquentes au bout de deux ans. Existe-t-il d'autres traitements à long terme que la cortisone ? Celle-ci entraîne des effets à long terme, notamment pour les personnes âgées.

■ Loïc GUILLEVIN

La maladie de Horton ne survient qu'après 50 ans. Chez les sujets plus jeunes, il y a une autre artérite à cellules géantes, extrêmement rare, qui est la maladie de Takayasu.

Si une maladie de Horton est suspectée, je pense que la biopsie de l'artère temporale doit être faite, car des signes cliniques ou un syndrome inflammatoire peuvent être non-spécifiques. A l'inverse, nous savons que des zones saines alternent avec les zones touchées.

Le seul traitement demeure la corticothérapie. Des essais sont menés avec les anti-TNF et le Méthotrexate, dans le but de réduire les doses de corticoïdes et d'en minimiser les effets secondaires. Le méthotrexate est prometteur et peut être associée à la corticothérapie, mais cette dernière, prescrite seule, demeure toutefois un médicament extraordinairement efficace, qui sauve la vie des patients.

2 Maladie de Behçet : au-delà de l'aphtose

■ Bertrand WECHSLER

La maladie de Behçet débute par un symptôme extrêmement banal : l'aphtose buccale (*figure 1*). Cette maladie avait une mauvaise réputation, puisqu'en cas d'atteinte oculaire, il y avait 50 % de cécité à cinq ans.

Hulusi Behçet a décrit sa maladie par l'association d'une aphtose buccale, d'une aphtose génitale et d'une uvéite (*figure 2*). Ces critères de diagnostic n'ont guère évolué depuis l'origine. Après Behçet, Adamantiades a décrit l'existence des thromboses veineuses récidivantes. L'atteinte veineuse est particulière, car elle touche les sujets jeunes et atteint les gros troncs : troncs caves (*figure 3*) et les veines sus-hépatiques... Depuis une quinzaine d'années, elle a pris rang parmi les vascularites, ce qui est justifié, car elle affecte bien les veines et les artères. Elle était considérée initialement comme touchant essentiellement le bassin méditerranéen, et se rencontrait aussi sur la route de la soie. En réalité, bien qu'elle soit peu connue, elle est la plus fréquente des vascularites, sa prévalence est de 2,4 pour 100 000 en Europe.

La Maladie de Behçet a également progressé dans ses concepts initiaux. L'atteinte de la chambre antérieure de l'œil n'est pas isolée car la chambre postérieure est plus fréquente et conditionne le pronostic visuel. L'intensité des lésions du pôle postérieur peut conduire à un décollement, à une hémorragie ou favoriser la cataracte. Au plan vasculaire, la maladie comporte une atteinte des artères, dans 4 % des cas. Des aphtes des artères, perforations et anévrismes peuvent survenir. Les aphtes artériels ont pour particularité de pouvoir être multiples.



Bertrand WECHSLER
Professeur au Collège de Médecine, Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares (lupus et syndrome des anti-phospholipides), service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



Figure 1 - Aphtose labiale

Les atteintes artérielles sont particulières, car elles peuvent survenir après un traumatisme. Nous rapportons ici l'observation d'un jeune homme de 18 ans qui avait fait une phlébite, puis un infarctus, qui avait été opéré plusieurs fois d'un anévrisme au point de ponction. Au-delà de la quatrième fois, il a été adressé en France. L'interrogatoire permet de retrouver des aphtes buccaux et génitaux. Après 20 ans de recul, ce patient est toujours vivant, et asymptomatique grâce à un traitement continu.

La maladie de Behçet peut aussi entraîner des affections des artères pulmonaires (*figures 4 et 5 - page 26*). Le taux de mortalité est de 50 % à long terme. Les lésions peuvent également toucher le cœur. Nous avons récemment constaté un anévrisme important de la paroi ventriculaire.

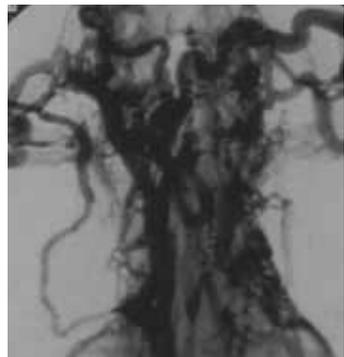
La maladie de Behçet touche également le système nerveux, essentiellement le tronc cérébral. D'autres atteintes neurologiques sont possibles, telles que des atteintes artérielles et des atteintes de la moelle et plus rarement des atteintes du nerf périphérique et des atteintes musculaires.

Les lésions articulaires sont exceptionnellement déformantes. La maladie de Behçet peut commencer comme une monoarthrite pouvant en imposer pour une mono-arthrite infectieuse.

Figure 2
Uvéite antérieure
avec hypopion



Figure 3 - Thrombose de la veine cave supérieure. On visualise ici une circulation collatérale veineuse



Au plan digestif on peut observer, inflammation, hémorragie et perforations ressemblant en tout point à une maladie de Crohn.

La maladie de Behçet touche très peu le rein. Les atteintes glomérulaires sont très rares. Les amyloses sont la conséquence d'une atteinte chronique et des patients sous-traités.

En termes d'épidémiologie, des études ont montré que la maladie affecte plus fréquemment les femmes, sous des formes plus mineures. La maladie survient généralement à la trentaine. Après 55 ans, la survenue de la maladie est possible mais tout à fait exceptionnelle.

Nous suivons actuellement plus de 800 personnes atteintes, provenant de toutes les parties du monde. La maladie est donc ubiquitaire.

Au plan biologique, il n'existe encore aucun anticorps spécifique de la maladie. Le HLA B 51 se retrouve chez les patients, mais ce gène se retrouve dans 20 % de la population. Ce n'est donc pas un test diagnostique.

Il y a 15 ans, les spécialistes internationaux se sont réunis à Mayo Clinic aux USA, en vue d'élaborer des critères internationaux de classification. Outre l'aphtose buccale récidivante, il y a les aphtes génitaux récidivants, l'atteinte oculaire, l'atteinte cutanée (pseudo-folliculite) et le pathergy test. Ce dernier critère n'est cependant pas probant. Ce dernier critère n'est cependant pas probant. Les autres critères ont une spécificité de 96 % et une sensibilité de 97 %. Ils sont donc très fiables. L'augmentation de la sensibilité entraînerait une perte de la spécificité.

Si une atteinte systémique existe, et qu'elle est synchrone ou postérieure à l'aphtose, le diagnostic est aisé. En revanche, si l'atteinte survient avant l'aphtose, le diagnostic est quasiment impossible à établir. En France, les patients sont diagnostiqués relativement tôt.

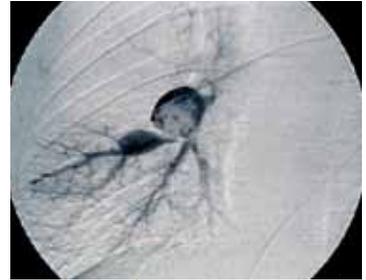


Figure 4 - Anévrisme de l'artère pulmonaire, en cours de traitement par embolisation sélective d'un anévrisme

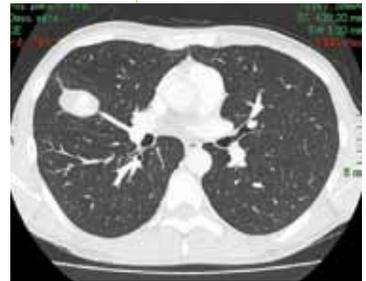


Figure 5 - Scanner thoracique montrant un volumineux anévrisme

Les outils thérapeutiques sont plus nombreux qu'antérieurement. Le traitement comporte trois volets : l'action, l'éducation et la surveillance. La mortalité est faible, mais la morbidité est forte, du fait des séquelles oculaires et neurologiques. Le traitement de fond comporte la colchicine, aidée d'antiagrégants plaquettaires. Les corticoïdes sont nécessaires pour traiter les atteintes oculaires et neurologiques. Il a été démontré que les immunosuppresseurs sont efficaces. La mise sous azathioprine est supérieure à la mise sous placebo. Elle diminue les risques d'atteinte neurologiques, oculaire et de mortalité.

La maladie chronique étant chronique, le un traitement chronique doit l'être également. Le sevrage en corticoïdes n'est pas automatique et doit dépendre du niveau des séquelles. Les nouvelles techniques thérapeutiques sont actuellement disponibles. Nous pouvons citer l'interféron, l'anti-TNF, l'anakinra et l'anti-CD20.

Le pronostic, qui donnait 50 % de cécité à cinq ans, a été complètement transformé. Nous parvenons avec les méthodes actuelles à 6 % de perte oculaire à 6 ans, dont 2 % de novo.



Questions de la salle

■ Valérie BERNARD, Association de Behçet

Le fait qu'une VS soit normale peut-il constituer un facteur excluant la maladie ?

■ Bertrand WECHSLER

Nous ne pouvons malheureusement pas beaucoup compter sur des marqueurs inflammatoires pour cette maladie. La VS et la CRP témoignent d'une atteinte vasculaire active, mais l'on peut aussi être évolutif avec une VS normale.

■ Une intervenante

Certains de nos malades, atteints de pemphigus pemphigoïde ont été confondus avec des personnes atteintes d'une maladie de Behçet. Qu'est-ce qui permet de différencier ces deux maladies ?

■ Bertrand WECHSLER

Les bulles sont plus superficielles, alors que les aphtes sont plus nécrosants et profonds. Un examen dermatologique méticuleux doit en principe le mettre en évidence. Toutes les lésions intra-buccales ne sont pas des aphtes.

■ Un intervenant

Y a-t-il une place pour la thalidomide dans ce traitement ?

■ Bertrand WECHSLER

Oui, pour les aphtes résistants. Néanmoins, la thalidomide n'est pas un médicament simple à utiliser. Sur 800 malades, je n'ai plus qu'un patient sous thalidomide.

■ Christiane KARAKOGLU

Dans la polychondrite, il y a des chondrites, et pas du tout dans le Behçet. Existerait-il une maladie de type polychondrite sans atteinte chondritique ? Existe-t-il une pathologie commune expliquant le « magic syndrom » ?

■ Bertrand WECHSLER

Dans les maladies sans support biologique, il est toujours très difficile de différencier clairement une maladie de l'autre. Les traitements étant similaires, cela n'a pas d'importance majeure. Néanmoins, lorsqu'il y a chondrite, il ne s'agit plus de maladie de Behçet.

■ Christiane KARAKOGLU

Les formes étant plus mineures chez les femmes, y aurait-il des facteurs hormonaux responsables de cela ?

■ Bertrand WECHSLER

Nous n'avons pas recueilli d'éléments à ce sujet. Il est possible qu'il y ait une influence négative des hormones mâles. Néanmoins, j'ai surtout le sentiment que les femmes sont plus scrupuleuses dans le suivi de leur traitement, que les hommes.

■ Docteur PLOUVIER

Vous avez envisagé les modifications de prévalence de la maladie de Behçet. Comment cela peut-il s'expliquer ?

■ Bertrand WECHSLER

Il n'y a pas d'explication. L'on peut néanmoins supposer l'existence de facteurs alimentaires et génétiques.

3 Quoi de neuf dans la sclérodémie ?

■ Eric HACHULLA

Je remercie la Fondation Groupama, qui nous aide à parler des maladies rares. J'ai coutume de dire que le diagnostic des maladies rares est très facile si nous y pensons d'une part, et si nous avons déjà vu au moins un patient atteint d'autre part. Je remercie également Patrice Leconte, qui vient de produire un clip présentant la sclérodémie systémique.

Je vais tenter de vous présenter ce qui s'est passé dans la sclérodémie systémique depuis mai 2008. Tout d'abord, la cellule vasculaire est très impliquée dans le développement de la sclérodémie systémique. Il existe des facteurs inflammatoires, notamment les lymphocytes T, les lymphocytes B, qui fabriquent les anticorps, parfois pathogènes. Enfin, la troisième cellule majeure est la cellule fibroblastique, qui fabrique le collagène qui se dépose dans les tissus conjonctifs, durcissant la peau et les organes internes.

Le groupe de Luc Mouthon, travaille sur l'approche protéomique de la maladie. Dans l'hypertension artérielle, qui est l'une des complications de la sclérodémie, des anticorps interviennent, dirigés contre le fibroblaste. L'équipe de Luc Mouthon a montré que si l'on dépose le sang de patients atteints de sclérodémie sur un broyat de cellules fibroblastiques, l'on identifie des spots. Cette série de spots correspond à des protéines intervenant dans le fonctionnement du fibroblaste. Dans la sclérodémie, il existe des anticorps qui dérèglent et modulent le fonctionnement des fibroblastes. C'est une cible thérapeutique pour demain.

Au plan génétique, je rappelle qu'une maladie n'est pas liée à un gène, mais à de nombreuses anomalies localisées sur des multiples gènes. Nous appelons cela une maladie polygénique.



Eric HACHULLA
 Coordonnateur du
 Centre de référence des
 maladies systémiques
 et auto-immunes
 rares (sclérodémie
 systémique),
 CHRU de Lille

L'équipe de Yannick Allanore a pu rassembler plus de 600 matériels génétiques de patients souffrant de sclérodémie. L'association de sclérodémie de France a bien voulu donner un peu de son sang pour cette étude. Ce travail met en évidence des polymorphismes sur le gène de la molécule PTP N22. Ce gène code pour une protéine qui est une enzyme : la tyrosine phosphatase. Elle agit sur le récepteur de la cellule lymphocytaire T. Elle offrira peut-être demain une piste thérapeutique.

Une donnée physiopathologique est l'identification dans le sang d'un auto-anticorps qui agirait sur le récepteur de PDGF, qui est un facteur de croissance. Un italien a montré que les patients atteints de sclérodémie avaient dans leur sang un anticorps pathogène affectant le récepteur de PDGF. Néanmoins, aucune équipe n'a pu reproduire sa découverte. Une équipe peut mettre en évidence un fait et les autres ne parviennent pas au même résultat. La recherche est donc très compliquée. Une expérience peut progresser dans un modèle et pas dans d'autres.

J'en viens aux caractéristiques cliniques de la maladie. Les patients souffrent d'une infiltration progressive de la peau des mains (*figure 1*) et du visage. Cela permet d'effectuer très rapidement le diagnostic.

Figure 1
La peau des mains est scléreuse et épaissie. Les doigts sont à la fois violacés et asphyxiques en raison du syndrome de Raynaud



Une première complication de la maladie est la survenue d'ulcères au bout des doigts (*figure 2*). Vous imaginez combien cela peut être douloureux et handicapant dans la vie quotidienne. Près de la moitié des patients atteints développent un ulcère au bout des doigts. Les deux tiers de ces personnes font des formes récidivantes tous les deux ans environ.

L'ulcère digital n'est pas défini au plan international. Un travail mené par les Américains visait à faire tester 70 photos de soi-disant ulcères à 50 médecins experts. Si la correspondance intra-observateur est bonne, c'est-à-dire qu'un même observateur fait la même observation à plusieurs reprises pour chaque photographie projetée, la correspondance inter-observateur est faible. Cela signifie que les experts ne sont pas d'accord entre eux.

S'agissant du Raynaud, les doigts blancs, symptômes par lequel débute la sclérodémie, une étude a été conduite par les Américains sur la trinitrine. Des patients ont pris du placebo, et les autres une molécule active. Trois cent patients ont mené une étude clinique très simple et très courte. Les patients ont ensuite été tirés au sort, afin d'analyser les conséquents du traitement sur les doigts blancs. Le résultat est une amélioration de plus de 14 % pour le groupe ayant pris le gel. Les dérivés nitrés simples peuvent donc avoir des effets significatifs sur les symptômes de la sclérodémie. L'effet de ce gel sur la prévention et le traitement des ulcères est également très important. L'étude est probablement en cours. Ce gel n'est pas encore commercialisé. La voie locale peut être intéressante.

Un autre traitement des ulcères digitaux est l'loprost. Il s'agit d'une prostacycline, molécule fabriquée par les petits vaisseaux et qui manque dans la sclérodémie. Apportée par voie intraveineuse, elle permet de restaurer le fonctionnement de la cellule endothéliale et de guérir les ulcères. L'un des grandes difficultés est la tolérance à ce médicament, puissamment vaso-dilatateur, qui donne des maux de tête, des nausées et des bouffées de chaleur. Des études ont été conduites, comparant



Figure 2 - Ulcérations digitales multiples, de petite taille

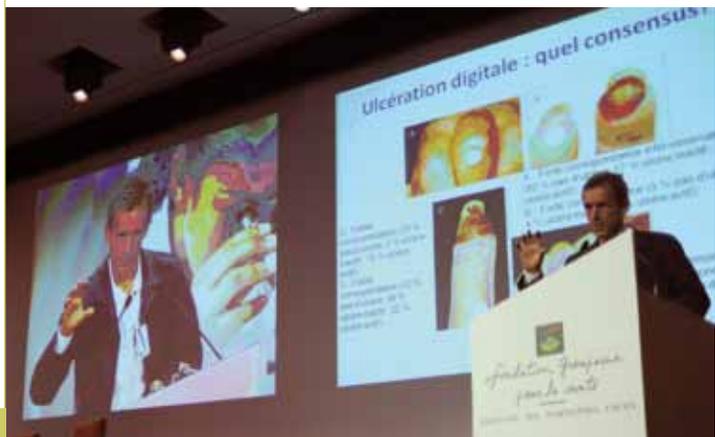


Figure 3 - Radiographie du thorax montrant une hypertrophie ventriculaire droite (cœur en sabot) conséquence d'une hypertension artérielle pulmonaire évoluée. Il n'y a pas ici de fibrose pulmonaire

l'efficacité du produit à forte et à faible dose. Le bénéfice entre forte et faibles doses est statistiquement comparable. Depuis cette étude, je ne force aucun patient à prendre de fortes doses s'il ne les tolère pas.

Une étude a été conduite sur l'Atorvastatine. Un groupe égyptien a traité 56 patients atteints de sclérodémie. Un patient sur deux devait recevoir du placebo. Les patients ont été traités pendant quatre mois. Le travail a montré que les ulcères digitaux ont diminué d'un quart chez les patients ayant pris l'Atorvastatine à 40 milligrammes. Il y a eu également moins de 30 % de nouveaux ulcères dans le groupe traité. Le médicament agit sur les cytokines inflammatoires et sur l'endotéline 1, en bloquant les concentrations. Elle donne du monoxyde d'azote, permettant de vaso-dilater les petits vaisseaux.

L'hypertension artérielle pulmonaire (*figure 3*) est une complication particulièrement redoutable de la maladie, car elle tue rapidement les patients. La courbe montre que la survie est de 50 % à trois ans. Cette donnée est plus mauvaise que pour bien des cancers. Nous avons beaucoup travaillé sur l'hypertension artérielle pulmonaire. L'industrie nous aide à améliorer la qualité de nos contrôles scientifiques. Nous avons mené une étude à trois ans sur tous les patients atteints de sclérodémie en France. En trois ans, 9 % des patients sont



décédés, essentiellement d'hypertension artérielle pulmonaire. La survie est de 60,9 % à trois ans. Nous avons donc progressé. Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) doit être appliqué dans tous les centres.

Nous avons appliqué un algorithme de dépistage à un groupe de 500 patients. C'est l'échographie du cœur, et notamment la fuite tricuspidiennne, qui permet d'identifier les risques. Si la vitesse du sang est supérieure à trois mètres par seconde, le patient est suspecté d'hypertension artérielle pulmonaire. L'application de l'algorithme, inclus dans le PNDS, a permis de produire l'incidence de cette complication, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas survenant chaque année. Le chiffre est de 0,61 % patients par année. En d'autres termes, pour 100 patients atteints, 1 patient développe cette complication sur deux ans ; son taux de survie à trois ans sera de 60,9 %.

Quoi qu'il en soit, nous devons nous garder de penser que nous avons le temps de diagnostiquer l'hypertension artérielle pulmonaire. En effet, à cinq ans, il apparaît que plus d'une fois sur deux, l'hypertension est une complication précoce de la maladie.



Arrêtons-nous quelques instants sur les nouveaux traitements. Le bosentan, l'ambrisentan, le sitaxentan et le sildenafil sont efficaces. Néanmoins, si l'on effectue le test de marche de six minutes sur 30 mètres, seul le sildenafil 20 mg trois fois par jour est significativement efficace. Il convient surtout de mesurer l'index et le débit cardiaque. Le rituximab est un médicament « intelligent », éduqué pour tuer le lymphocyte B, qui fabrique les auto-anticorps. Nous commençons à l'employer pour les maladies auto-immunes, après l'avoir utilisé pour les cancers des ganglions.

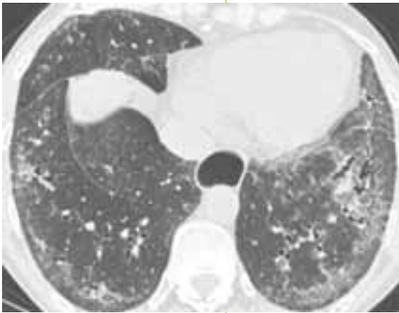


Figure 4 - Scanner thoracique montrant des lésions de fibrose pulmonaire évoluée

Une étude a été conduite sur le traitement de 15 patients. Le traitement présente peu d'effet à six mois sur le score de Rodnan, c'est-à-dire le taux d'élasticité de la peau. Néanmoins, le lymphocyte B a disparu des biopsies de la peau. L'on peut donc penser que l'évolution cutanée a été stoppée. Peut-être y a-t-il donc intérêt à renouveler ces injections. Une étude randomisée est en cours par une équipe belge.

Une autre complication de la sclérodermie est la fibrose du poumon (figure 4). Le traitement consistait en perfusion de cyclophosphamide. Un essai mené il y a trois ans a montré que cette chimiothérapie est efficace. Le traitement améliore de 2,53 % le volume pulmonaire. Si ce pourcentage est significatif au plan statistique, le traitement ne présente pas de pertinence clinique. Il demeure néanmoins la référence, car les trois quarts des patients qui n'en prennent pas voient leur état se dégrader.

Une étude a consisté à ne traiter que les patients dont l'état s'aggrave par Endoxan. Dans 75 % des cas, il est possible de stopper la maladie. Dans un quart des cas, il est possible d'améliorer de 10 % la capacité pulmonaire, ce qui devient significatif au plan clinique. Un protocole PHRC vient d'être accepté pour monter une étude dans les deux ans qui viennent sur ce sujet.

Enfin, lorsque le patient arrive au bout de sa course, le seul remède est la transplantation. Or, les centres français sont très réticents à transplanter sur des patients atteints de scléroder-

mie, en raison du caractère systémique de la maladie. Pourtant, un centre de transplantation américain a transplanté sept patients atteints de sclérodémie sur cinq ans. Les taux de survie à deux et cinq ans sont respectivement de 72 % et 55 %. Ce second taux paraît faible, mais il y aurait 100 % de décès sans greffe. Par ailleurs, l'on obtient le même taux de survie chez les patients atteints de sclérodémie que chez les personnes atteintes de fibrose pulmonaire sans sclérodémie. L'on peut greffer ces patients raisonnablement sans prendre le risque de décès immédiat.

Bibliographie

- Terrier B. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1128
- Dieude P. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2183
- Herrick AL. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 878
- Chung L. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 8780
- Kawaïd A. J. *Rheumatology* 2009 ; 35 : 1801
- Abou-Raya A. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1830
- Hachulla E. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 304
- Hachulla E. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1831
- Hachulla E. *Chest*. 2009 May 8. (Epub ahead of print)
- Avouac J. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 808
- Lafyastis R. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 578
- Bézézné A. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1064
- Shitrit D. *Clin Transplant* 2009 ; 23 : 178
- Le PNDS sclérodémie est accessible sur le site de la Haute Autorité de Santé : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodemie_web.pdf.

Questions de la salle

■ Un intervenant

Le traitement des lymphomes comporte six mois de chimiothérapie et de Rituximab, mais aussi un traitement d'entretien pendant deux ans. Les traitements utilisés dans l'étude ont-ils été suffisamment prolongés ?

■ Eric HACHULLA

Dans le cas du purpura thrombopénique immunologique, une perfusion ou deux peuvent suffire à guérir ou mettre en rémission le patient. Dans le cas d'autres maladies, comme le lupus, nous pensons qu'il faut conduire des traitements permanents. C'est également le cas pour les vascularites.

■ Une intervenante

Nous connaissons des difficultés de prescriptions concernant les produits de chimiothérapie. Nous souhaitons utiliser des médicaments « intelligents », par exemple un dérivé de thalidomide. Les laboratoires les réservent malheureusement aux hématologistes. Il en va de même du Rituximab. J'ai envoyé un courrier à l'ordre des médecins. Il est très difficile de prendre contact avec eux. J'ai également senti un certain mépris. Que fait la société de médecine interne pour permettre l'utilisation de ces médicaments ?

■ Eric HACHULLA

Nous ne pouvons pas nous satisfaire de la littérature pour traiter n'importe comment les malades. Il y a des autorisations de mises sur le marché (AMM) pour la prescription. Certaines prescriptions interviennent hors AMM. Elles font l'objet d'un protocole temporaire d'utilisation. C'est le cas du Rituximab. Si l'on souhaite essayer un médicament dans une autre indication, il est normal que le médicament ne puisse pas être utilisé et

remboursé, sans quoi cela se ferait n'importe comment. Il importe avant tout d'élaborer des essais cliniques.

■ Loïc GUILLEVIN

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments ne relève pas de l'Ordre des médecins, mais de la Haute Autorité de Santé.

■ Dominique GODARD

Vous avez présenté les photos concernant les ulcères digitaux : comment faire pour que les experts soient d'accord sur leur classification ?

■ Eric HACHULLA

Nous devons tout d'abord lancer une étude et montrer la difficulté du diagnostic, puis constituer un groupe de travail pour définir précisément ces critères.

■ Christiane KARAKOGLU

Merci pour votre exposé, qui montre la nécessité de mener des études avec algorithmes concernant les complications survenant pour d'autres maladies. La polychondrite entraîne également une défaillance de l'appareil respiratoire. Des algorithmes doivent être définis pour évaluer la nécessité.

Il conviendrait également de préciser l'efficacité des évaluations. J'ai enfin le sentiment qu'il y a un problème de coordination entre hôpitaux et soins dans l'application des soins.

S'agissant de l'Atorvastatine, d'autres critères d'action ont-ils été étudiés dans la sclérodémie ? Etant donné son action sur les cytokines inflammatoire, le traitement ne pourrait-il être étendu à d'autres maladies auto-immunes ?

■ Eric HACHULLA

Il n'y a pas eu d'autres études conduites. De manière générale, l'on peut avancer dans les maladies rares lorsqu'il y a une masse critique suffisante. Il est alors possible de mener des essais de qualité.







Tables rondes

Introduction

42

I. La fatigue comment l'évaluer ?

Jean Louis Dupond, Catherine Faou,
Christine Karakoglou, Fériel Bouabida,
Jean Cabane.

43

II. La grossesse et ses risques

Véronique Le Guern, Marie Pierre Cournot,
Nathalie Costedoat, une patiente.

60

III. La relation associations/médecins : que faut-il en attendre ?

Vololona Rabeharisoa, Mireille Delfau,
Ginette Volf, Jean Louis Pasquali,
Luc Mouthon, Gilbert Fuzillier.

78

Introduction

■ Ginette VOLF

Ce colloque est scientifique. Il est constitué de médecins aux deux tiers et d'associations pour un tiers. Je tiens à souligner qu'il était inespéré d'organiser un colloque laissant une si large part aux associations il y a quelques décennies. Ces rencontres sont un grand pas en avant.

Nous avons tenté de dégager pour cet après-midi trois thèmes qui nous ont paru essentiels. Le premier est la fatigue, symptôme universellement ressenti dans les maladies auto-immunes rares. Les patients ont le sentiment qu'il est souvent ignoré.

Le second thème est la grossesse, car les maladies auto-immunes sont plutôt féminines que masculines.

Enfin, pour progresser, nous devons nous poser des questions sur le rôle et la place des associations, et notamment dans leurs relations avec les médecins.



Ginette Volf
Présidente de
l'Association
Lupus-France,
Vice Présidente
de l'Alliance
Maladies Rares

1 La fatigue comment l'évaluer ?

■ Alain DUCARDONNET

Monsieur DUPOND, quelles sont les principales questions et problématiques liées à la fatigue ?

■ Jean-Louis DUPOND

Le symptôme fatigue est en général mal vu des médecins. Voltaire disait que les trois qualités d'un mot sont d'être nécessaire, intelligible et sonore. Si le mot fatigue est nécessaire pour poser le problème de la plainte, il manque en revanche d'intelligibilité et de sonorité ; en fait il n'a pas de « corps » ; le mot paraît vide, et se trouve en position d'orphelin dans le répertoire sémiologique. Il n'existe en effet pas de caractéristiques cliniques qui permettent de décrire la fatigue,

Les INTERVENANTS



Pr Jean-Louis Dupond
Médecine Interne,
CHU de Besançon



Christiane Karakoglou
représentante
de l'Association
contre la
Polychondrite
Chronique
Atrophiante



Pr Jean Cabane
Chef de service
de Médecine
Interne, Hôpital
Saint Antoine,
Paris



Catherine Faou
Présidente
de l'Association
Française du
Gougerot-Sjögren
(AFGS)



Fériel Bouabida
représentante
de l'Association
Lupus France

comme par exemple la douleur ou la fièvre. La consultation médicale conduit alors souvent à un dialogue de sourd entre deux êtres qui se fuient. Tout cela implique un effort particulier des médecins vers les malades, mais aussi des malades vers les médecins.

La fatigue est en réalité un symptôme pluriel très complexe, l'inventaire ligne par ligne de ses nombreuses composantes est fondamental. Nous ne pouvons avancer qu'avec un seul outil : la sémiologie. Nous devons nous appuyer dessus pour tenter d'identifier les différents intervenants de la fatigue dans les maladies auto-immunes qui se subdivise en deux grands groupes : la fatigue physique qui traduit une défaillance d'un organe ou d'une fonction, et la fatigue psychique qui relève de désordres émotionnels.

La fatigue physique est due soit à une dépense d'énergie excessive (surmenage ou déclenchée par les cytokines de l'inflammation), soit à une défaillance des « piles » qui produisent l'énergie, à savoir le cerveau et les glandes endocrines, ou une faiblesse des organes moteurs comme les muscles,

« Dans les maladies auto-immunes, la fatigue ressentie n'est pas celle de tout le monde. »

Jean-Louis DUPOND



et enfin à un défaut de récupération, essentiellement par troubles du sommeil.

La fatigue psychique est assimilable à la dépression ; c'est elle qui constitue le principal sujet de désaccord entre les malades et les médecins. Or nous savons que la dépression occupe une place majeure parmi les causes de fatigue ressentie par les patients. Nous devons aborder concrètement ce concept, fructueux et fertile. Les thérapies anti-dépressives et psychocomportementales ont un impact important au plan immunologique. Mais dans les maladies auto-immunes, la fatigue ressentie n'est pas celle de tout le monde. Elle est un phénomène très complexe relevant de nombreuses causes physiques et psychiques qui s'enchevêtrent. La qualité de la relation entre malades et médecins et un examen clinique approfondi devraient permettre de mieux circonscrire ses constituants.

■ Alain DUCARDONNET

Quelle est pour vous la question qui revient le plus souvent à propos de la fatigue ?

■ Catherine FAOU

Je souhaiterais parler du retentissement de la fatigue sur la vie familiale, sociale et professionnelle. L'AFGS a conduit une enquête auprès de ses adhérents qui prend en compte le sujet de la fatigue⁽¹⁾.

■ Christiane KARAKOGLU

Je partage ce point de vue. J'attache aussi une très grande importance à l'évaluation de la fatigue, notamment au plan qualitatif.

■ Fériel BOUABIDA

J'évoquerai la fatigue comme plainte initiale permettant de

(1) Publication intégrale de l'enquête dans un numéro spécial du bulletin « Ressources » de l'Association qui paraîtra en fin d'année. Une publication partielle des résultats paraîtra dans le bulletin « Ressources n°69 » du 2^e trimestre 2009. Le site de l'association pour les contacts : www.afgs-syndromes-secs.org

poser le diagnostic mais qui sera de façon incompréhensible reléguée par la suite.

■ Jean CABANE

Nous avons mené à Lupus France une enquête sur la fatigue chronique.⁽²⁾

■ Alain DUCARDONNET

Que pourrait-on retenir aujourd'hui comme définition de la fatigue ?

■ Jean-Louis DUPOND

Il existe de nombreuses définitions. La plus pertinente selon moi est celle de Henry EY. Il disait qu'être fatigué, c'est « éprouver une incapacité et s'y abandonner ». L'abandon permet de comprendre le désespoir, le repli sur soi et la détresse du malade. Les discours des malades sont lissés par la globalisation, par les stéréotypes. Il faut beaucoup d'énergie pour exprimer une souffrance. C'est précisément ce qui manque aux patients fatigués.

■ Jean CABANE

La potion magique n'existe pas. Or, les malades viennent les chercher chez le médecin. Il faut avant tout trouver la cause de la fatigue afin de la combattre. Afin de décrire leur fatigue, beaucoup de malades disent qu'ils se sentent épuisés comme après avoir couru un marathon.

■ Fériel BOUABIDA

Je distinguerais la fatigue de la fatigabilité, qui signifie que l'on épuise ses réserves d'énergie plus vite qu'auparavant, ou en fournissant des efforts moins importants.

(2) Tiev KP, Cabane J, Imbert JC.: Traitement de la fatigue chronique postinfectieuse: étude randomisée double aveugle de deux doses of sulbutiamine (400-600 mg/day) versus placebo. Rev Med Interne. 1999 Oct; 20(10):912-8.

■ Christiane KARAKOGLOU

Il y a d'abord la fatigue qui s'intègre à l'altération de l'état général dans le cadre d'une poussée. Elle est reconnue, mais à part égale avec la fièvre, l'anorexie et l'amaigrissement.

Il faut aussi considérer la fatigue qui intervient en-dehors des poussées. C'est cette fatigue-là que nous n'entendons pas. Les malades n'ont pas le temps de décrire les répercussions de la fatigue sur leurs activités quotidiennes. Il y a tant de symptômes à discuter que cet aspect est occulté.

Il convient aussi de distinguer les facteurs aggravants.

■ Catherine FAOU

Les malades répètent partout qu'ils sont fatigués, en utilisant le verbe être. Je SUIS fatigué. La fatigue est un état, une manière d'être.

Nous avons mené notre étude l'été dernier. Nous avons recueilli plus de 50 % de réponses au questionnaire, soit environ 1 200 réponses. La fatigue pulvérise tous les records de plaintes, avec 76 % de plaintes. Viennent ensuite la sécheresse buccale et oculaire. Les états dépressifs ne sont exprimés qu'à 40 %.

La maladie de Gougerot-Sjögren est une maladie touchant essentiellement les femmes adultes. Très peu d'hommes sont atteints. Certaines femmes ne peuvent sans arrêt dire au travail qu'elles sont fatiguées. Elles arrêtent de travailler non parce qu'elles sont malades, mais parce qu'elles sont fatiguées.

■ Jean CABANE

Dans notre enquête, nous nous sommes aperçus que la fatigue varie dans le temps. Certains malades éprouvent des fatigues hors des poussées : soucis, médicaments, événements de vie, troubles du sommeil et autres. Il est donc important de décrypter quand nous sommes fatigués. Si l'on a mal dormi, il convient de déterminer les causes du mauvais sommeil.

« La fatigue pulvérise tous les records de plaintes, avec 76 % de plaintes. »

Catherine FAOU

■ Alain DUCARDONNET

Le questionnaire est-il reconnu ?

■ Jean CABANE

C'est encore un outil de recherche. Il distingue cinq domaines, dont la fatigue physique générale, la baisse de motivation et la baisse d'activité. Le malade coche chaque symptôme sur une échelle numérique.⁽¹⁾

■ Jean-Louis DUPOND

Le principal problème est d'éviter de tourner en rond face au malade qui se dit fatigué. Nous devons traduire le symptôme dans sa fonctionnalité. La fatigue physique s'exprime par une difficulté à agir avec conservation de l'élan vital ; la traduction imagée est : « je ne peux pas ».

La fatigue psychologique est au contraire une difficulté à réagir avec perte de l'élan vital. Les malades répugnent à agir. La traduction imagée est : « je n'ai pas envie ». C'est aux médecins de distinguer ces deux grands cadres.

■ Christiane KARAKOGLU

La distinction est pertinente, mais je souligne que les deux états de fatigue peuvent cohabiter et même s'amplifier mutuellement. Je voulais continuer à travailler, mais mon corps ne suivait plus. J'étais épuisée. J'avais conservé l'élan vital, mais l'épuisement physique l'emportait.

De plus, les fluctuations de la fatigue sont très difficiles à évaluer.

Ce sont les immunosuppresseurs qui ont permis de diminuer ma fatigue physique.

(1) Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC.: The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995 Apr; 39(3):315-25

« La fatigue physique s'exprime par une difficulté à agir avec conservation de l'élan vital... »

« la fatigue psychologique est au contraire une difficulté à réagir avec perte de l'élan vital. »

Jean-Louis DUPOND

■ Fériel BOUABIDA

En tant que malades, nous nous révoltons souvent contre ce qui ressemble parfois à une tentative de « psychiatisation » de la fatigue. Nous en avons assez de la voir mise sur le compte de problèmes psychologiques. Pour autant, il est vrai que l'état de fatigue contribue à réactiver de vieux conflits, des blessures anciennes.

En tant que bénévole professionnelle, j'entends souvent dire que la plainte émise par les malades est très peu prise en compte, comme si leur parole était mise en doute. C'est un malentendu qu'il est important de lever car l'enjeu est important : la relation de confiance entre le patient et son médecin.

■ Alain DUCARDONNET

Une maladie auto-immune est cause de fatigue, mais l'inverse peut-il être vrai ?

■ Jean-Louis DUPOND

Certains chercheurs estiment en effet que des expériences douloureuses et un stress prolongé peuvent précipiter la maladie auto-immune et favoriser les poussées. Alexander a montré il y a 50 ans que le stress est un facteur déclenchant de la maladie de Basedow. Il convient d'examiner les deux perspectives.

■ Jean CABANE

Pour traiter l'hépatite C, l'on prend de l'interféron, qui épuise le patient. De l'autre côté, si l'on fait marcher une personne atteinte d'hépatite C, cela va diminuer son impression de fatigue.

■ Catherine FAOU

Une difficulté à laquelle nous nous heurtons est que la fatigue n'a pas de sens. Parfois, quoi que nous fassions, nous sommes fatigués.

■ Christiane KARAKOGLU

Je souhaite revenir sur les propos de Monsieur DUPOND. Le stress peut dérégler le système immunitaire, sous réserve que des gènes de susceptibilité le conditionnent. Néanmoins, une maladie auto-immune est en soi une dépense énergétique considérable au niveau cellulaire, par le biais des cytokines inflammatoires entre autres, ce qui explique que l'organisme soit épuisé.

■ Jean-Louis DUPOND

Il existe une différence de réaction aux maladies inflammatoires entre les hommes et les femmes. Un homme grippé est généralement dans un état pitoyable. Il demeure complètement cloîtré au fond de son lit. La femme qui souffre de la même maladie ne change pas. Elle va à son travail, conduit les enfants à l'école et gère son ménage. Que se passe-t-il chez l'homme ? Il obéit aux lois de son système immunitaire. La mission des cytokines inflammatoires est de guérir le patient. Le prix à payer c'est la fatigue. Elles intimement au patient l'ordre de se reposer. Les femmes, quant à elles, ne savent pas obéir aux ordres intimés par l'inflammation. Elles doivent apprendre à être plus attentives à elles mêmes, et être plus égoïstes.

■ Alain DUCARDONNET

Venons-en à la dépression : est-elle réelle, virtuelle, secondaire ?

Monsieur Cabane, avez-vous effectué des distinctions de cet ordre dans votre étude ?

■ Jean CABANE

Nous ne pouvons explorer la fatigue sans poser ces questions. Si l'on pose un tas d'or à côté de vous et que vous ne le prenez pas, vous êtes déprimé.

“ Le stress peut dérégler le système immunitaire, sous réserve que des gènes de susceptibilité le conditionnent.

Christiane
KARAKOGLU

■ Christiane KARAKOGLU

Bon nombre de patients atteints de polychondrite atrophiante se plaignent de dépression et d'anxiété. Les psychothérapies et la psychanalyse, les médicaments antidépresseurs peuvent améliorer la situation et aider à lutter contre la fatigue. Certains malades expriment la crainte que l'on dise « c'est dans la tête » avec le risque de minimiser l'impact de ma dépression sur leur fatigue. Je n'ai pas un tempérament dépressif. Je sentais bien que ma fatigue était organique.

■ Catherine FAOU

Dans notre questionnaire, 24 % des personnes ont répondu « aucune manifestation dépressive » et 15 % seulement ont répondu « beaucoup ». Les malades disent fréquemment qu'ils sont surtout fatigués, et non pas déprimés. La distinction est importante.

■ Fériel BOUABIDA

L'incompréhension que la fatigue suscite peut être catastrophique dans la vie de couple et induire beaucoup de malentendus. En cas de fatigue, l'on a moins de force pour surmonter certaines difficultés personnelles.

■ Alain DUCARDONNET

Catherine FAOU, vous avez dit parfois que vous étiez trop fatiguée pour dormir.

■ Catherine FAOU
Effectivement !!

■ Jean CABANE

C'est une impression. Il existe toujours une cause qui empêche de dormir, l'angoisse ou des meurtrissures psychologiques.

“
L'incompréhension
que la fatigue
suscite peut être
catastrophique
dans la vie de
couple et induire
beaucoup de
malentendus.”
Fériel BOUABIDA

■ Christiane KARAKOGLU

Les douleurs à caractère inflammatoire se majorent la nuit et retentissent sur le sommeil. Les corticoïdes ont des effets importants à long terme sur l'organisme et empêchent le sommeil par leur effet excitateur. Le somnifère me fait dormir durant les premières heures, mais je suis ensuite réveillée par la douleur.

■ Jean-Louis DUPOND

Je crois vraiment que la dépression joue un rôle fondamental dans la fatigue. Ce n'est pas parce que des patients disent qu'ils ne sont pas déprimés qu'ils ne le sont pas. C'est pourquoi il est nécessaire de se doter d'instruments de mesure de la dépression. Nous avons étudié les caractéristiques psychologiques des femmes fatiguées souffrant d'une maladie auto-immune⁽¹⁾. Un énorme défaut à mon sens se dégage de ces personnes, c'est l'excès de gentillesse. Elles sont dévouées à tout le monde, à la société où à leurs associations, mais au plan individuel, je ne suis pas convaincu que cela soit un bénéfice pour elles mêmes et leur traitement. Il y a dans cet altruisme une sorte de rejet du soi.

■ Alain DUCARDONNET

J'en viens au problème de la reconnaissance de la fatigue.

■ Christiane KARAKOGLU

L'état de fatigue persistante est une réalité. Or, nous n'avons plus de résistance à l'effort. Par conséquent, dès que nous allons mieux, nous avons tendance à exagérer.

■ Catherine FAOU

Quelquefois, l'on nous regarde en nous disant que nous avons l'air fatigué. Nous pouvons aussi avoir l'air en pleine forme tout en étant fatigués.

(1) *Psychologie de la fatigue : « Le mal des maudits » par Jean-Louis DUPOND – Editions du Cygne*

■ Jean-Louis DUPOND

Vous avez raison d'insister sur l'importance des mots. Prenons l'exemple d'une myosite. Le patient qui souffre d'un déficit musculaire dira, non pas qu'il est fatigué, mais qu'il « fatigue ». Les mots précisent bien le contenu de la fatigue.

J'ai interrogé des patientes se plaignant d'un état de fatigue dès le lever ainsi que leurs conjoints. J'ai tenté de reconstituer leur nuit. Tout d'abord, elles présentent des contractures musculaires, dont le bruxisme, c'est-à-dire un grincement des dents par contracture des masséters. Tous les muscles du corps sont contractés et le lit devient un véritable champ de bataille. Il existe des myoclonies d'endormissement, des secousses musculaires. Une telle activité musculaire nocturne, dont l'électro-encéphalogramme indique l'importance, participe à la fatigue et aux douleurs musculaires du lendemain.

■ Alain DUCARDONNET

Jean CABANE, quelle solution proposez-vous ?

■ Jean CABANE

Je vois généralement des malades qui me sont adressés par un généraliste, qui a exclu les causes ordinaires de la fatigue. Un interrogatoire rigoureux permet généralement d'identifier les causes de fatigues. Les maladies auto-immunes sont fatigantes en elles-mêmes. La fatigue peut se manifester parallèlement à la poussée. Un certain nombre de lupus se traduisent par une fatigue annonciatrice.

« Un interrogatoire rigoureux permet généralement d'identifier les causes de fatigues. »
Jean CABANE

Questions de la salle

■ Monsieur PIASTRA⁽¹⁾

Pour mes adhérents, la fatigue est surtout liée à l'erreur et à l'errance du diagnostic. J'ai personnellement vécu cette expérience. C'est durant cette période d'inquiétude permanente que j'ai vécu la plus grande fatigue. Grâce à Loïc GUILLEVIN, je n'ai plus ressenti la même fatigue, car j'ai pris conscience que l'on avait enfin détecté ce que j'avais. Enfin, bien souvent, de trop nombreux médecins traitants ne connaissent pas ces pathologies et nous renvoient à un psychologue.

(1) Président de l'association « Wegener Info Services »

■ Loïc GUILLEVIN

L'insuffisance rénale entraîne une anémie. Onze grammes n'est pas un mauvais taux d'hémoglobine, mais ce n'est pas 13,5 grammes. Au cours des myosites, il y a destruction de la masse musculaire qui ne se reconstitue pas nécessairement. Il s'agit là d'éléments organiques qui contribuent à la fatigue et qu'il faut prendre en considération.

« Je n'ai plus ressenti la même fatigue, car j'ai pris conscience que l'on avait enfin détecté ce que j'avais.



Monsieur PIASTRA

■ Martine GRANDIN, Fédération des maladies orphelines

Je m'étonne que l'on n'ait pas insisté davantage sur la douleur, qui est une grande cause de fatigabilité. Les douleurs importantes rendent plus difficiles les actions habituelles.

■ Une intervenante

Quel est le rôle du médecin du travail dans ce processus ?

■ Catherine FAOU

J'ai personnellement été beaucoup aidée par mon médecin du travail. Je conseille régulièrement aux personnes d'aller voir leur médecin du travail pour leur parler de leur maladie. En effet, il est très probable que

l'on se retrouve en arrêt de travail à un moment ou à un autre. Tous les médecins ne sont certes pas aussi coopératifs, mais je conseille de mener la démarche.

■ **Christiane KARAKOGLOU**

Dans notre association, certaines patientes très fatiguées se sont heurtées au médecin expert de la Sécurité Sociale, car la fatigue n'est pas reconnue comme justification d'une incapacité à poursuivre une activité professionnelle donnée. Un travail doit être mené à ce sujet.

■ **Jean CABANE**

Seul le malade peut évaluer sa fatigue. Je pars du principe que les malades ont toujours raison, mais il faut pouvoir les croire.

■ **Jean-Louis DUPOND**

Tout cela montre bien que la prise en charge de la fatigue est un problème complexe et coûteux en temps. L'analyse doit conduire à explorer tous les étages de la fatigue. Il convient de conduire un examen neurologique complet.

La thyroïde et la surrénale sont producteurs d'énergie. Or, nous savons que ces glandes sont affectées dans certaines maladies auto-immunes. La carence en fer, l'hypo ou l'hypercalcémie sont d'autres causes de fatigue. L'analyse de la fatigue est un exercice médical complexe, mais la fatigue ne peut être validée a priori. Il y a effectivement un énorme travail médical à mener.

■ **Martine VITOU**

Je suis née fatiguée, avec une malformation thyroïdienne. J'ai eu la maladie de Basedow. J'ai ensuite déclaré la maladie de Wegener. Désormais, grâce à un traitement adapté, je vais mieux.

■ Une intervenante

Je souffre d'une sarcoïdose et d'une maladie de Hashimoto. S'agissant de la fatigue, les médecins ont tendance à l'imputer à la maladie qui ne les concerne pas. Au bout du compte, je ne parle même plus de la fatigue, car cela n'est plus utile.

■ Un intervenant

Comment expliquer à un enfant qu'il est fatigué parce qu'il est malade ?

■ Jean CABANE

L'enfant peut être déprimé, angoissé, malade, avoir un lupus ou un manque d'hormone. Le second élément est la motivation. Si un enfant n'a pas envie, il est fatigué. Il faut aussi chercher du côté de la motivation.

■ Une intervenante

Proposeriez-vous une prise en charge multidisciplinaire, qui permettrait d'éviter une séparation systématique entre médecins, cliniciens et psychologues ?

■ Jean-Louis DUPOND

Je suis clairement partisan d'une consultation multidisciplinaire, qui donne du corps à la construction du diagnostic de fatigue. Il faut néanmoins avoir un partenaire qui soit disponible pour le faire. Une seule personne peut parfois conduire une consultation multidisciplinaire, si elle possède les différentes compétences requises.

■ Jean CABANE

Je crois qu'un médecin doit être chargé de « l'orchestration » des soins au malade, quelle que soit la pathologie. À Saint-Antoine, nous avons dressé une liste des dimensions étiologiques de la fatigue. Certaines maladies ont

Il ne faut pas
penser que
la fatigue est
une fatalité.
Elle peut aussi
se soigner.

Fériel BOUABIDA

besoin d'une exploration plus importante du côté des glandes, d'autres du côté psychologique, d'autres du côté du sommeil. Quoi qu'il en soit, il n'est pas possible de se défaire du malade vers un psychiatre.

■ Valérie BERNARD

Nous ne pouvons parler de la fatigue sans évoquer l'aménagement des soins et la prise en charge de la douleur. Les enfants malades ont tous l'envie de continuer à aller jouer. Notre association a mis en place des aménagements, permettant à l'enfant d'éviter de porter des livres et de se reposer. En ce cas, la qualité de vie s'améliore considérablement. La sophrologie et les séances de kinésithérapie peuvent permettre de se réapproprier son corps. Je trouve réducteur d'envoyer les enfants malades vers des pédopsychiatres, qui recommandent de toute façon une prise en charge de la douleur chronique. En tant qu'association, c'est un grand combat qu'il s'agit de mener au niveau des adultes.

■ Alain DUCARDONNET

Quels messages clés doit-on retenir au terme de cette table ronde ?

■ Jean CABANE

Il est important de passer du temps avec le malade, d'enquêter aussi précisément que possible sur la fatigue. C'est ainsi que l'on peut proposer une réponse sur mesure.

■ Fériel BOUABIDA

Je partage ce message. Il ne faut pas penser que la fatigue est une fatalité. Elle peut aussi se soigner.

■ Christiane KARAKOGLU

Je souhaite insister sur la prise en charge. Il est important d'aménager les horaires, pour les enfants comme pour les

adultes. Pour cela, nous devons pouvoir évaluer la fatigue et les facteurs qui l'aggravent. Le stress, la dépression, les problèmes infectieux, mais aussi les excès de table peuvent aggraver la fatigue surtout en cas de traitement corticoïde.

■ Catherine FAOU

Les médecins ont du mal à entendre le mot fatigue, car il ne rentre dans aucune catégorie précise. La fatigue ne correspond pas à un organe. C'est aussi à nous de pouvoir les y intéresser.

■ Jean-Louis DUPOND

Une fois que la cause organique est éliminée, si la qualité de la vie est restaurée avec un comprimé de Prosac, ce n'est pas cher payé.

Bibliographie

- « *Le Livre de la fatigue* » par Quentin DEBRAY
Éditions Masson (paru en 2003)
- « *Asthénie, Fatigue* » par Pierre-Yves HARRON, Jean CABANE, Luc DEFEBVRE,
Thierry CARDON, Collectif
Éditions Masson (paru le 13 avril 2006)



2 La grossesse et ses risques

■ Véronique LE GUERN

Globalement, la grossesse évolue de façon variable lorsqu'une maladie systémique ou auto-immune est présente et la grossesse peut elle-même modifier le cours évolutif des maladies auto-immunes. Certaines d'entre elles s'améliorent pendant la grossesse, telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. D'autres se dégradent, telles que le lupus. Le syndrome des anti-phospholipides est quant à lui cause de fausses couches précoces.

La fertilité des patientes souffrant de maladies auto-immunes est à peu près équivalente à celle des femmes qui n'en ont pas, à l'exception des malades présentant une insuffisance rénale ou prenant certains médicaments tels que le cyclophosphamide.

Les INTERVENANTS



Véronique Le Guern
Praticien Hospitalier, service de Médecine Interne, Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares (vascularites et sclérodermies), Hôpital Cochin, Paris



Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU
Praticien Hospitalier, Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares (lupus et syndrome des anti-phospholipides), service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



Marie-Pierre CURNOT
Epidémiologiste, Centre de référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Hôpital Armand Trousseau, Paris



Inès
une patiente

Des dispositifs pré-conceptionnels doivent être mis en place. Une fois la grossesse débutée, le suivi en est fondamental. Le post-partum doit également être surveillé. L'allaitement doit être aussi surveillé.

■ Marie-Pierre COURNOT

Pendant la grossesse, la prise de médicaments peut poser problème. Toutefois, nous trouvons presque toujours une solution si un traitement doit être prescrit à la mère. En pratique, il est rare que les médicaments soient une contre-indication à la grossesse. Par ailleurs, il ne faut pas arrêter un traitement utile de manière intempestive.

■ Inès

Je suis professeur de français. J'ai 35 ans. Je suis maman de deux filles, de quatre et deux ans. J'ai un lupus, avec un syndrome des anti-phospholipides. Je parlerai du suivi particulier dont j'ai bénéficié, et je vous propose d'apporter un éclairage de patiente à votre table ronde.

■ Alain DUCARDONNET

Revenons tout d'abord sur
les différents types de maladie
en relation avec la grossesse.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

La maladie qui peut poser le plus de problème est le lupus dans sa forme systémique. D'autres maladies peuvent poser problème, mais nous possédons moins de données à leur sujet. Quoi qu'il en soit, la sclérodémie systémique ou la maladie de Behçet peuvent poser divers problèmes.

Les femmes malades ont une fertilité normale et avant leur projet de grossesse, une contraception peut être nécessaire mais elle diffère selon les maladies auto-immunes. Au cours du lupus, par exemple, il ne faudra pas donner d'œstrogènes.

■ Alain DUCARDONNET

Les traitements influent-ils sur les maladies auto-immunes ?

■ Marie-Pierre COURNOT

Le cyclophosphamide a des conséquences, diminue la fertilité et peut induire une stérilité. Toutefois celle-ci est aussi fonction de l'âge et de la réserve ovarienne.

■ Alain DUCARDONNET

Inès, vous vous êtes heurtée au problème de la fertilité.

■ Inès

Oui. A 29 ans, on m'a annoncé un processus de ménopause précoce. Je ne savais pas encore ce que j'avais. Intimement persuadée que ce problème était lié à tout le reste, j'ai multiplié les consultations avec différents spécialistes, espérant « guérir » de cette supposée ménopause. En définitive, un traitement de cortisone à 20 milligrammes par jour m'a permis de récupérer une ovulation normale et je suis devenue enceinte. Cela prouve que de nombreuses pistes restent à explorer, notamment celle de l'ovarite auto-immune qui était en fait à l'origine de cette insuffisance ovarienne. La fertilité d'une femme qui a un lupus peut être fragile, et la grossesse est particulièrement « précieuse » pour la maman, et lorsqu'un bébé s'annonce c'est important que tout soit fait pour que la grossesse se déroule dans les meilleures conditions.

■ Alain DUCARDONNET

Venons-en à présent à la consultation préconceptionnelle.

■ Véronique LE GUERN

La première étape est d'établir le diagnostic précis de la maladie sous-jacente et de rechercher une éventuelle association à une maladie auto-immune. Il convient de rechercher notamment le lien avec une thyroïdite auto-immune. Les contre-indications à la grossesse sont rares, mais elles existent. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'une insuffisance rénale ou bien d'autres séquelles de poussées antérieures.

■ Alain DUCARDONNET

La consultation est l'occasion de faire un nouveau bilan, et de réévaluer le cas échéant le traitement afin de déterminer si l'on peut engager la grossesse.

■ Marie-Pierre COURNOT

Certains traitements ont des effets tératogènes ou malformatifs. D'autres traitements ont des effets toxiques. Il convient donc de changer le traitement, si possible avant la grossesse, afin que ces effets soient évités. En revanche, ce n'est pas une bonne idée de changer de traitement en cours de grossesse. Par ailleurs, une nouvelle poussée en cours de grossesse peut en faire une grossesse à risques. Il faut savoir trouver le traitement efficace le moins dangereux. Le médecin chef d'orchestre est bien entendu très important, mais toute l'équipe, gynéco-obstétricien et pédiatre, doivent être parfaitement informés du parcours de la patiente.

■ Alain DUCARDONNET

Qu'en est-il ensuite ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Toute une partie de la consultation préconceptionnelle est dédiée au recueil d'informations concernant la patiente. Par exemple, il s'agit de savoir si un anticorps anti-SSA, qui peut entraîner des complications électriques du tissu cardiaque du bébé, est présent ou non. Nous prévenons la patiente des risques auxquels l'enfant est exposé. La consultation sert aussi à rassurer la patiente, les informations circulant sur internet pouvant quelquefois s'avérer inquiétantes.

■ Alain DUCARDONNET

Combien de temps prend ce parcours dans l'ensemble de ses étapes ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Pour les patientes que l'on connaît et que l'on suit régulièrement, cela se fait au fur et à mesure des consultations. Sinon, il faut prévoir environ une heure, en moyenne.

■ Véronique LE GUERN

Dans notre centre, le point particulier de la grossesse sera très rapidement abordé. Nous allons d'abord informer la patiente, puis rechercher les anticorps anti-SSA/SSB et les anti-phospholipides. La consultation multidisciplinaire permet de proposer un programme de suivi adapté.

« Les informations circulant sur internet peuvent quelquefois s'avérer inquiétantes.



Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

■ Alain DUCARDONNET

Comment la démarche s'est-elle déroulée pour vous ?

■ Inès

Je n'étais pas réellement prise en charge pour une maladie auto-immune. Nous sommes restés en « errance médicale » pendant trois à quatre ans. Par ailleurs, l'information selon laquelle la grossesse est compatible avec les maladies auto-immunes n'est pas clairement parvenue à tout le monde. A ce sujet, j'aurais une suggestion de vocabulaire à faire, c'est de manier avec précautions les termes « interdire » ou « autoriser » la grossesse, puisqu'on peut se sentir complètement dépossédée de sa maternité. Les mots « conseiller » ou « déconseiller » sont plus faciles à accepter. Lorsqu'une information précise sur les risques encourus est donnée par le médecin, c'est à la femme de prendre sa décision, la responsabilité de son choix lui appartient, à elle et à son conjoint.

J'ajoute que le lupus est une maladie essentiellement féminine, et il faut bien mesurer l'enjeu pour certaines femmes de devenir mère : outre le bonheur d'avoir un enfant, c'est aussi un accomplissement personnel, une victoire sur la maladie. C'est important que les médecins intègrent bien cette dimension spécifique de leurs patientes, en préservant au maximum la fertilité de celles qui le souhaitent, en accompagnant de très près les grossesses comme c'est déjà le cas dans beaucoup d'hôpitaux, et en orientant la recherche vers un éventail plus larges de médicaments compatibles avec la grossesse.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Nous n'employons bien sûr jamais le terme d'interdiction. Je trouve plus justes les termes de « feu vert » ou de « feu rouge ». En revanche, si nous nous contentons de déconseiller, nous laissons aux patients porter une très grande responsabilité.

■ Alain DUCARDONNET

Les inducteurs d'ovulation sont-ils utilisés dans ces cas ?

■ Véronique LE GUERN

Oui, cela arrive, mais il est alors très important que ces protocoles soient encadrés par des centres experts et fassent l'objet d'une surveillance particulière.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Nous profitons de la consultation pour vérifier que les patientes sont immunisées contre la rubéole ; nous effectuons également une recherche de toxoplasmose. Nous vaccinons aussi contre la coqueluche. Nous sommes tous à peu près d'accord pour mener une consultation mensuelle pour la première partie de la grossesse, puis une consultation tous les quinze jours. La surveillance est ensuite biologique, avec prise de sang et analyses d'urine systématiques. La fréquence des échographies dépend des éléments recueillis pendant la consultation. La présence de l'anti-SSA induit une échographie tous les 15 jours, entre 16 et 24 semaines. Des dopplers mesurent la circulation du sang entre la mère et son enfant. Le suivi est en somme adapté à la situation de la patiente.

■ Alain DUCARDONNET

Nous avons souligné l'importance du choix des médicaments avant. Qu'en est-il pendant la grossesse ?

■ Marie-Pierre COURNOT

Le bénéfice maternel est toujours au premier plan en cours de grossesse. La maladie doit toujours être bien « équilibrée ». Nous allons aussi adapter les échographies au traitement. Nous pouvons être amenés à modifier des traitements en fonction

« Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes est l'endroit où l'on s'intéresse aux effets des médicaments pendant la grossesse. »
 Marie-Pierre COURNOT
www.lecrat.org

des périodes de la grossesse. Nous tentons de faire au mieux pour la mère et pour l'enfant.

Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes est l'endroit où l'on s'intéresse aux effets des médicaments pendant la grossesse. Ce site internet est destiné aux professionnels de santé, mais tout le monde peut le consulter. Il est gratuit et sans inscription. Le site est www.lecrat.org. Il est possible de saisir le nom du médicament auquel on s'intéresse ou d'aller le chercher dans une liste alphabétique. Toutes les fiches de médicaments sont construites sur le même principe. La première partie est un résumé des utilisations du médicament en cours de grossesse. Par exemple, les patientes exposées au Mycophénolate en début de grossesse ont eu des enfants présentant un tableau malformatif similaire. La fiche précise des données sur le traitement de fin de grossesse et les effets éventuels chez le nouveau-né.

Les prescriptions sont précisées, selon que la personne a commencé ou non sa grossesse. Si une femme découvre qu'elle est enceinte alors qu'elle est traitée, nous pouvons proposer une échographie ciblée et une prise en charge adaptée.

Le second médicament est l'Imurel, pour lequel nous avons un recul très important. Les données concernant ce médicament sont très nombreuses et rassurantes. Les études cliniques le sont également. Pour ce médicament, nous avons ajouté un paragraphe relatif à l'allaitement. Le site contient la quasi-totalité des médicaments. Nous rajoutons au fur et à mesure ceux qui ne s'y trouvent pas.

■ Alain DUCARDONNET

Inès, comment s'est déroulée votre grossesse ?

■ Inès

J'ai bénéficié d'un suivi médical de très grande qualité, à la fois sur le plan médical et sur le plan humain, à l'hôpital Saint

Antoine, où un « traitement de faveur » est réservé aux futures mamans lupiques : des rendez-vous très réguliers (tous les 15 jours en alternant obstétrique et médecine interne), prise de sang et échographie tous les mois, afin de bloquer toute poussée à son début et d'éviter le risque de perdre le bébé. Pour nous, cela s'est révélé très utile, puisque mon traitement a du être modifié plusieurs fois. Ce qui est très sécurisant, c'est de se sentir prise en charge par une équipe où le gynécologue travaille en lien très étroit avec l'interniste. J'ai beaucoup apprécié l'écoute, la disponibilité et la patience des médecins qui m'ont suivie, dans cette période à la fois merveilleuse et source d'angoisse. Le fait de pouvoir joindre directement et facilement la médecine interne ou le gynécologue en cas d'urgence, d'avoir rapidement des réponses aux questions que l'on se pose, sont autant de facteurs qui conditionnent le vécu de la grossesse... et peut-être aussi son évolution, puisque l'on sait le rôle néfaste que le stress peut avoir sur le lupus. Nous savons aussi que notre état de santé peut faire du mal au bébé... et que le bébé peut aggraver notre état de santé, d'où l'importance de la confiance envers l'équipe qui nous suit, confiance qui ne peut s'installer que lorsque l'on a pu constater la vigilance et l'implication de notre médecin dans ce « parcours du combattant ». J'ai pu constater l'utilité de cette réactivité lors de différentes péripéties : une micro-poussée en début de grossesse, un diabète

« Ce qui est très sécurisant, c'est de se sentir prise en charge par une équipe où le gynécologue travaille en lien très étroit avec l'interniste. »

Inès

www.lecrat.org

gestationnel, une hémorragie à 6 mois, un retard de croissance en fin de grossesse qui a motivé une hospitalisation ; j'ai ensuite perdu les eaux à 8 mois, avec de l'hypertension. Après une césarienne en urgence, notre première petite fille est née, une magnifique petite puce qui faisait bravement ses 2kg100 et qui se portait à merveille... Aujourd'hui elle a 4 ans, et je l'habille en 6 ans (pour vous dire que le retard de croissance s'est bien rattrapé !).

■ Alain DUCARDONNET

L'accouchement se fait-il dans des conditions particulières ?

■ Véronique LE GUERN

L'anti-coagulation qui avait éventuellement été prescrite pendant la grossesse nécessite quelques aménagements. Il faut aussi savoir que les risques liés à la grossesse ne s'arrêtent pas le jour de l'accouchement. En cas de lupus systémique, les poussées peuvent être aussi fréquentes, voire plus fréquentes après l'accouchement. Il convient donc de reprendre les médicaments prescrits avant la grossesse.

■ Alain DUCARDONNET

Qu'en est-il de l'allaitement ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Il est autorisé chez la plupart des patientes.

■ Marie-Pierre COURNOT

En général, les traitements classiques du lupus ne contre-indiquent pas l'allaitement.

■ Alain DUCARDONNET

Tout cela semble en définitive assez rassurant.

■ Véronique LE GUERN

A une époque, l'on disait que la grossesse était incompatible avec un lupus systémique. Aujourd'hui, le discours a changé. Dès lors que l'on s'est assuré, au cours de la consultation pré-conceptionnelle, que « tout est cadré », la grossesse doit bien se passer.

■ Inès

J'ajoute pour les femmes lupiques à qui une grossesse est déconseillée, que la maternité ne se limite pas à la maternité « de sang »... Nous en avons fait l'expérience avec notre seconde petite fille, que nous avons adoptée. Nous avons lancé une démarche d'agrément en 2002, au moment où les médecins m'avaient parlé pour la première fois de ménopause précoce. Lorsque j'ai été enceinte, nous avons maintenu notre dossier, pensant que nous aurions sans doute du mal à avoir un deuxième enfant... et bien nous en a pris, puisqu'en 2007 mon lupus s'est réveillé, et il n'était plus question de se lancer dans une grossesse... C'est quelques mois après que nous avons reçu un coup de fil de la DASS de Paris nous annonçant après presque 5 ans d'agrément qu'une petite fille de 4 mois nous attendait à la pouponnière. Elle vient de fêter ses deux ans, c'est une petite merveille (comme sa soeur !), et j'oublie complètement que je ne l'ai pas portée dans mon ventre ; cela n'a plus d'importance. L'adoption est une autre façon de devenir mère, tout aussi belle. J'en profite pour souhaiter bonne chance à toutes les femmes désireuses d'être maman, et à toutes les futures mamans atteintes de maladie rares : ce bonheur d'être mère nous est accessible, quelle que soit la manière dont on le devient ».

« Dès lors que l'on s'est assuré, au cours de la consultation pré-conceptionnelle, que « tout est cadré », la grossesse doit bien se passer.



Inès

Questions de la salle

■ Une intervenante

S'agissant des enfants de parents ayant une maladie de Behçet qui ont été ou sont sous colchicine, beaucoup de parents nous demandent s'il est nécessaire de stocker ou de préserver les spermatozoïdes ? Des jeunes hommes atteints de maladie de Behçet, sous colchicine, peuvent-ils être concernés par cette approche ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

La colchicine est beaucoup utilisée chez les hommes et femmes jeunes en âge de procréer. Elle ne pose pas de problème. La consultation pré-conceptionnelle pourra fournir une réponse facile et rapide sur ce point.

■ Un intervenant

Dans mon association sept adhérentes ayant entre 30 et 38 ans souhaitent mener d'autres grossesses. Leur gynécologue leur a dit que cela était contre-indiqué en cas de maladie de Wegener. Quel peut être l'effet du traitement ?

■ Véronique LE GUERN

La maladie de Wegener se traite par des immunosuppresseurs, particulièrement de l'Endoxan, qui peut induire une hypofertilité, voire une stérilité. On peut aussi déconseiller une grossesse en cas d'insuffisance rénale chronique importante. Le risque est une aggravation de la fonction rénale en cours de grossesse. Nous sommes surtout méfiants quant aux séquelles d'une insuffisance rénale aggravée par la grossesse.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

L'insuffisance rénale s'accompagne souvent et favorise l'hypertension artérielle.

■ Marie-Pierre COURNOT

Le traitement par l'Endoxan conduit à déconseiller une grossesse.

■ Loïc GUILLEVIN

Je précise que les protocoles thérapeutiques comprennent aujourd'hui, beaucoup moins de cyclophosphamide (Endoxan) qu'autrefois, ce qui permet d'éviter la stérilité définitive, qui était pratiquement la règle il y a 15 ans. Nous traitons aujourd'hui les patients avec cinq fois moins de médicaments qu'avant, ce qui change tout.

■ Véronique LE GUERN

Lorsque l'on doit donner un traitement par Endoxan, il est très important de bloquer la fonction ovarienne, par des analogues de la LH RH, notamment lorsque l'on ne peut pas utiliser de fortes doses d'œstrogènes.

■ Une intervenante

J'ai un lupus depuis l'âge de 20 ans. J'en ai aujourd'hui 24. J'ai reçu un traitement par Endoxan pendant six mois. J'ai ensuite pris du Cellcept et du Myfortic. Puis-je envisager une grossesse ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

À priori, oui. L'Endoxan peut induire une hypofertilité. Toutefois, à partir du moment où vous avez toujours un cycle menstruel, il n'y a pas de raison de penser que vous ne pouvez pas être enceinte. L'Endoxan que vous avez pris n'est pas une contre-indication à la grossesse.

« Nous traitons aujourd'hui les patients avec cinq fois moins de médicaments qu'avant. »

Loïc Guillevin

« La transmission d'une maladie auto-immune d'une mère à son enfant est exceptionnelle. »

Véronique LE GUERN

■ Une intervenante

J'ai eu des enfants avant de savoir que j'avais un lupus. Je n'ai reçu aucun traitement. Mes symptômes n'ont pas été diagnostiqués à l'époque. Qu'en est-il de mes enfants ? Leur ai-je transmis la maladie ?

■ Véronique LE GUERN

La transmission d'une maladie auto-immune d'une mère à son enfant est exceptionnelle. Néanmoins, il est vrai qu'un terrain génétique peut prédisposer à la survenue d'autres maladies auto-immunes.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Le lupus est la conséquence de plusieurs facteurs. Sur le plan génétique, ce n'est pas un seul gène qui est transmis, mais plusieurs. Le rôle des facteurs génétiques dans la survenue du lupus n'est que partiel et limité. D'autres facteurs ont leur place, dont des facteurs environnementaux.

■ Une intervenante

Au sein de l'association des patients atteints de sarcoïdose, moi et d'autres femmes, avons reçu des avis d'interdiction de grossesse. J'ai eu deux avis de médecins, complètement opposés. Nous ne savons plus quoi penser et quoi répondre.

■ Alain DUCARDONNET

A qui doit-on s'adresser pour obtenir une réponse finale ?

■ Véronique LE GUERN

Ce n'est pas la maladie qui contre-indique la grossesse mais parfois son traitement. Par exemple, le méthotrexate est extrêmement tératogène et il est inenvisageable de développer une grossesse sous ce traitement.

■ Fériel BOUABIDA

Avez-vous rencontré des cas de femmes lupiques qui se sont améliorés pendant la grossesse ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

Beaucoup de femmes enceintes vont mieux « dans leur tête », mais je crois aussi qu'elles ont tendance à mieux prendre leur traitement lorsqu'elles sont enceintes. Le retentissement de la grossesse sur le lupus est discuté. Dans la littérature, on considère et on constate que la grossesse aggrave le lupus.

■ Jean CABANE

A Saint-Antoine, nous avons créé depuis deux ans une consultation thématique qui se nomme « Grossesse à risques auto-immuns ». Nous considérons la grossesse comme un risque en soi lorsque la personne souffre d'une maladie auto-immune. Néanmoins, nous avons quelquefois la surprise de voir que la malade va beaucoup mieux quand elle est enceinte. En tout état de cause, le suivi doit se poursuivre.

■ Jacques BERNARD

Les femmes ont désormais les moyens de savoir si elles prennent des risques en cas de maladie. Ces maladies ont-elles une incidence sur l'appétit amoureux et le désir ?

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

A ma connaissance, il existe peu d'études sur ce sujet. Ces études ne sont d'ailleurs pas aisées à conduire.

■ Une intervenante

La double démarche de grossesse et d'adoption est admirable. Cela prouve que l'on peut suivre un dossier d'adoption, même avec une maladie chronique.

■ Une intervenante

Une femme a fait une pemphigoïde pendant sa grossesse. Après sa grossesse, cette pemphigoïde s'est avérée bulleuse. Peut-on passer d'une pathologie à l'autre ?

■ Loïc GUILLEVIN

Je crois qu'il n'y a aucune raison que la maladie change de nature à la faveur d'une grossesse.

■ Une intervenante

Des malades demandent si l'on peut prendre la cyclosporine comme immunosuppresseur à la place de l'Endoxan.

■ Marie-Pierre COURNOT

La réponse est positive au niveau du fœtus ou de l'embryon, mais à condition que ce médicament soit efficace.

■ Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU

En général, lorsque l'on interrompt l'Endoxan, c'est l'Imurel qui est le plus utilisé.

■ Une intervenante

En tant que maman atteinte de lupus et ayant mené deux grossesses, je tenais à souligner l'importance du suivi médical pendant la grossesse. Si nous ressentons cette relation de confiance, la grossesse n'en sera que meilleure.

■ Fériel BOUABIDA

Le fait que les malades puissent concevoir est non seulement le fait des progrès de la médecine, mais aussi le résultat de ce rapport de confiance.

■ Alain DUCARDONNET

En conclusion, quels sont vos messages forts ?

■ Inès

J'adresse un immense merci aux médecins qui m'ont aidée à devenir mère et je souhaite bonne chance aux femmes atteintes de maladies rares qui désirent avoir un enfant, car cela est possible, quelle que soit la façon dont on le devient.

■ Marie-Pierre COURNOT

Tout est possible, si l'on prend le temps d'y réfléchir et d'en parler.

■ Véronique LE GUERN

L'idéal est de pouvoir, non pas programmer, mais anticiper les choses. C'est ce que nous souhaitons faire savoir.





3 La relation associations/médecins : que faut-il en attendre ?

■ Alain DUCARDONNET

Nous avons la chance d'avoir parmi nous une personne qui s'est penchée sur l'évolution de la vie des associations.

■ Vololona RABEHARISOA

Depuis une dizaine d'années, le centre de recherche auquel j'appartiens s'intéresse aux transformations du milieu associatif dans le domaine de la médecine et de la santé. Il m'a semblé intéressant, pour introduire cette table ronde, de resituer la

Les INTERVENANTS



Vololona RABEHARISOA
Professeur de sociologie à Mines-ParisTech



Mireille DELFAU
représentante de l'Association des Sclérodermiques de France



Gilbert FUZILLIER
Président de l'Association Francophone contre la Polychondrite Chronique Atrophiante



Pr Jean-Louis PASQUALI
Professeur des Universités, Coordonnateur du Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares, Hôpital civil, Strasbourg



Pr Luc MOUTHON
Professeur des Universités, pôle de Médecine Interne, Centre de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares (vascularites et sclérodermies), Hôpital Cochin, Paris

question de la relation associations/médecins dans le cadre de ces transformations.

Ces deux dernières décennies, l'action associative a connu de profondes mutations, notamment en Europe occidentale et en Amérique du Nord. Première mutation : certaines associations interviennent résolument dans des activités qui étaient considérées jusqu'ici comme relevant du domaine de compétences et de prérogatives des spécialistes. C'est notamment le cas des associations qui interviennent dans la recherche sur leurs maladies, et plus largement des associations qui s'impliquent dans la collecte, la mise en forme et la diffusion d'informations scientifiques et médicales. Deuxième mutation : les associations ne se contentent plus de représenter et de soutenir les malades, mais jouent un rôle actif dans l'émergence et le développement de mobilisations collectives larges autour de la lutte contre les maladies qui les concernent. Troisième mutation : les associations de malades développent entre elles des réseaux denses de relations, aussi bien au niveau national, européen, qu'international, au sein desquels de nouvelles formes d'action associative sont très probablement en train de s'inventer.

Ces trois mutations sont particulièrement saillantes dans le domaine des maladies rares. De nombreux travaux en sciences sociales – y compris ceux que mes collègues et moi-même avons menés – montrent notamment que les associations maladies rares s'intéressent fortement à la recherche sur leurs maladies. Elles s'y intéressent non pas pour la recherche elle-même, mais parce que la recherche constitue un moyen puissant pour mieux connaître et faire connaître des pathologies ou des syndromes qui – il y a trente ans encore – n'intéressaient pas grand monde, et pour mobiliser les chercheurs et les médecins dans leur compréhension et leur prise en charge.

Cet intérêt des associations maladies rares pour la recherche revêt différentes formes que je n'ai pas le temps de détailler. Je voudrais simplement, pour introduire le débat, centrer l'attention sur deux phénomènes qui accompagnent cet « activisme scientifique » des associations maladies rares, et sur leurs conséquences quant à la nature de la relation associations/médecins. Le premier phénomène est l'émergence de ce qu'il

est convenu d'appeler le « malade-expert » et l'« association-experte » ; le deuxième phénomène est le rapprochement opéré par la recherche entre des associations concernées, chacune, par une maladie singulière.

Tout d'abord, qu'appelle-t-on « malade-expert » et « association-experte » ? Ce sont des notions délicates à manier parce qu'elles recouvrent deux définitions différentes. La première définition renvoie au travail entrepris par une association pour acquérir des connaissances scientifiques et médicales et les diffuser auprès des malades afin que ceux-ci soient informés des recherches sur leurs maladies, comprennent ce qu'en disent les spécialistes et puissent en discuter avec eux. Cette première définition renvoie à l'action menée par une association pour combler une première asymétrie d'information entre les malades et les spécialistes, au plan de ce que l'on appelle les connaissances formelles. La deuxième définition renvoie au travail entrepris par une association pour collecter et diffuser l'expérience des malades auprès des spécialistes afin que ceux-ci sachent ce que la maladie veut dire pour les malades, comprennent les problèmes des malades et des familles ainsi que les questions qu'ils se posent, et en tiennent compte dans leurs activités. Cette deuxième définition renvoie à l'action menée par une association pour combler une deuxième asymétrie d'information entre les malades et les spécialistes, concernant cette fois ce qu'on appelle les connaissances expérientielles.

Les recherches que nous avons menées au Centre de sociologie de l'innovation de Mines-ParisTech montrent que les associations maladies rares développent ces deux formes d'expertise simultanément, ce qui leur permet d'être, au moins en principe, dans une situation de partenariat avec les spécialistes. Les associations maladies rares jouent en quelque sorte un rôle de relais ou de médiateur entre le monde des malades et le monde des spécialistes. Elles permettent aux malades d'apprendre le langage de la science pour qu'ils puissent discuter avec les experts sur leurs propres terrains ; symétriquement, elles permettent aux experts d'apprendre ce en quoi consiste l'expérience des malades afin qu'ils puissent nourrir leurs réflexions et répondre aux mieux aux interrogations des patients et des familles.

« Le premier phénomène est l'émergence de ce qu'il est convenu d'appeler le « malade-expert » et l'« association-experte ». »

Vololona
RABEHARISOA

«
Les associations
maladies rares
jouent en
quelque sorte
un rôle de relais
ou de médiateur
entre le monde
des malades et
le monde des
spécialistes.
»

Vololona
RABEHARISOA

Une fois établies les vertus de ce partenariat, il reste évidemment à mieux comprendre les conditions de sa mise en œuvre et ses effets. S'agissant notamment de la relation associations/médecins, un certain nombre d'enquêtes a montré que ce partenariat n'est pas exempt de méfiance, de défiance et de conflits d'autorité et de légitimité, conflits qui finissent parfois par avoir raison de la collaboration entre associations et médecins. Dès lors, la vraie question qui se pose, selon moi, est la suivante : comment s'assurer, dans les pratiques concrètes, de la reconnaissance mutuelle et de l'intérêt d'une hybridation des connaissances et des expériences des médecins et des associations, sans oublier que les « malades-experts » n'en sont pas moins des malades et les médecins, des médecins ? Je crois que les témoignages des associations et des médecins réunis autour de cette table apporteront un éclairage très utile sur cette question.

J'en viens au deuxième sujet qui me paraît pertinent pour cette table ronde. L'intérêt que les associations de malades manifestent pour la recherche, et plus largement pour la collecte et la diffusion d'informations sur leurs maladies, leur permet de mettre en évidence des problèmes communs au-delà de leurs différences. C'est notamment le cas dans le domaine des maladies rares, et cette journée en témoigne. La recherche permet d'explicitier la singularité de chaque pathologie ou syndrome, et donc de faire reconnaître cette singularité. La recherche permet également d'explorer les similarités entre différentes pathologies ou syndromes, qu'elles soient rares ou non rares, au plan par exemple de leurs mécanismes physiopathologiques, mais aussi des problèmes de prise en charge qu'ils soulèvent. Ceci se traduit par des alliances et des réseaux de relations formelles ou informelles, pérennes ou temporaires, entre des associations maladies rares, qui leur permettent de monter en généralité, c'est-à-dire de mettre en évidence la contribution de chacune d'elles à l'intérêt collectif. Au plan des relations entre les associations et les spécialistes, ce double mécanisme de singularisation et de généralisation a des effets tangibles importants.

Très concrètement, une recherche récente que nous avons menée montre qu'il y a des recouvrements importants entre les conseils scientifiques des associations maladies rares. Ces recouvrements

participent, à l'évidence, à la montée en puissance des maladies rares comme problème de santé publique.

Une fois établis les bienfaits de ces alliances et de ces réseaux entre associations et entre spécialistes, reste la question de leur gouvernance. La recherche n'est pas l'unique moyen de faire cause commune, et les causes sont nombreuses, parfois contradictoires et évolutives. La question qui se pose est donc celle des conditions concrètes d'émergence et de développement, au moins temporaire, de ces causes transversales. Comment gérer les tensions entre les forces centripètes qui justifient les alliances entre associations et entre spécialistes, et les forces centrifuges qui forcent, au contraire, à l'atomisation du milieu associatif et du milieu des spécialistes ? Je crois, là encore, que les témoignages que nous allons entendre permettront de documenter ces questions.

Pour conclure, je dirais que la relation associations/médecins – et plus largement la relation associations/spécialistes – est indéniablement au cœur de la dynamique de mobilisation associative et collective autour des maladies rares. Je suis particulièrement heureuse de participer à cette table ronde pour entendre ce que les médecins et les associations ont à dire sur cette relation.

■ Alain DUCARDONNET

Comment percevez-vous l'évolution des associations durant ces dernières années ?

Le point de vue des associations

■ Mireille DELFAU

Je ne peux qu'être d'accord avec ce qui vient d'être dit. Dans notre association, nous avons connu notre évolution assez tôt. Beaucoup de nos adhérents se plaignaient du manque d'écoute de leur médecin et de l'errance diagnostic (environ

“ La relation associations/médecins est indéniablement au cœur de la dynamique de mobilisation associative et collective autour des maladies rares.

”

Vololona
RABEHARISOA

dix ans en moyenne il y a 20 ans). Très vite, nous avons donc senti la nécessité de faire mieux connaître notre maladie, en particulier auprès des généralistes, et d'établir des relations de confiance avec le corps médical. Nous avons pensé que cette collaboration était nécessaire à la recherche et à la compréhension de la maladie, et profitable aussi bien aux médecins qu'aux malades qu'on peut en effet considérer comme « experts », car la somme des expériences individuelles aboutit à une certaine expertise. Nous avons mené de nombreuses actions en ce sens en nous appuyant sur notre conseil scientifique, qui s'est constitué en un groupe de recherche sur la sclérodermie il y a 13 ans. Par ailleurs, conscients de la nécessité d'une action commune avec les autres associations de maladie rares, nous avons été parmi les membres fondateurs de l'Alliance Maladie rares.

« Ce colloque est un aboutissement, dans la mesure où il traite d'un thème transversal qui peut rassembler les associations. »

Ginette VOLF

■ Gilbert FUZILLIER

Notre association est encore très jeune, puisqu'elle fête aujourd'hui son second anniversaire. Je n'aurais pas la présomption de la classer dans les associations expertes. Nous avons néanmoins pris des contacts avec les collectifs et les fédérations d'associations pour tenter de rattraper le temps perdu et de nous placer au niveau le plus moderne. Dans notre association, Christiane KARAKOGLU, à la fois malade et médecin en arrêt d'activité, nous aide beaucoup, notamment dans le dialogue avec le monde médical.

■ Ginette VOLF

Nous avons très vite mesuré que nous étions très petits et impuissants tous seuls. Nous avons donc rejoint le collectif Maladies Rares il y a dix ans. Non seulement l'union fait la force, mais la structure nous permettait également de nous informer et de nous former auprès des sources les plus sûres. La structure mène aujourd'hui un travail de formation remarquable aux associations. Ce colloque est un aboutissement, dans la mesure où il traite d'un thème transversal qui peut rassembler les associations.

Le point de vue des médecins

■ Jean-Louis PASQUALI

Les évolutions sont indiscutables. Elles sont devenues très visibles au niveau du Plan National Maladies Rares. J'attends des associations qu'elles nous éclairent et qu'elles nous guident pour modifier nos pratiques, notamment dans l'information des patients. Les mots utilisés aujourd'hui par les uns et les autres montrent tous les progrès qui nous restent encore à accomplir. Les associations doivent aussi clarifier les messages adressés aux patients, et nous aider à les rendre clairs. Certaines informations leur parvenant par Internet ou d'autres sources sont parfois discutables. Le paysage a beaucoup changé en trois ans.

■ Luc MOUTHON

Je partage ce point de vue. Nous vivons actuellement une montée en puissance du partenariat. Le plan maladies rares a vu le jour à la demande des associations de patients, qui avaient ressenti une amélioration de leur prise en charge au quotidien.

■ Alain DUCARDONNET

Comment percevez-vous cet « activisme scientifique », au sens positif du terme ?

■ Mireille DELFAU

Je crois effectivement que nous pouvons beaucoup apprendre les uns des autres, chacun restant dans son rôle. Il y a une quinzaine d'années, nous avons élaboré, en collaboration avec des médecins, kinésithérapeutes et ergothérapeutes, un premier livret sur la sclérodermie, destiné aux médecins et aux malades. Nous l'avons également envoyé aux médecins des caisses de sécurité sociale, de façon à ce qu'ils connaissent mieux notre pathologie et que les problèmes posés puissent être plus facilement résolus.

« J'attends des associations qu'elles nous éclairent et qu'elles nous guident pour modifier nos pratiques, notamment dans l'information des patients. »

Jean-Louis PASQUALI

■ Alain DUCARDONNET

Comment percevez-vous la notion de malades experts ?

■ Ginette VOLF

N'étant pas malade moi-même, il m'est difficile de me prononcer. J'ai le regard de la maman du malade. Nous essayons, par des enquêtes, de transmettre la parole des malades. Les associatifs ne sont pas tous des malades. Ils sont évidemment concernés personnellement. Ils ont une aptitude à transmettre aux médecins un regard particulier ou une expérience vécue. S'agissant de l'expertise des associations, nous avons beaucoup de chemin à faire. L'Alliance Maladies Rares nous aide, de ce point de vue, à comprendre le fonctionnement de la recherche. Il est très difficile de prétendre être une association experte, mais nous y prétendons tous.

■ Gilbert FUZILLIER

Une maladie rare est une maladie atteignant une personne sur 2000 environ. La polychondrite a une prévalence de trois à quatre par million. Nous évaluons donc à environ 300 le nombre de cas (diagnostiqués) en France. Il n'est donc pas surprenant d'entendre des malades nous dire que leur médecin en connaît beaucoup moins qu'eux sur le sujet.

Convaincus qu'aucune recherche spécifique ne serait menée sur notre pathologie si nous ne prenions pas l'initiative, nous avons décidé de rassembler un financement qui nous a permis d'amorcer cette démarche de recherche.

■ Luc MOUTHON

L'activisme est une très bonne chose. Il existe entre 5 et 10 000 maladies rares. L'on peut donc comprendre que le médecin généraliste ne puisse toutes les connaître. Cela ne doit pas affecter les rapports des malades avec les médecins traitants. Le côté expert des associations de patients est une

« Le côté expert des associations de patients est une bonne chose, car il élève le niveau moyen des médecins et place le discours au niveau d'une décision plus consensuelle. »

Luc MOUTHON

bonne chose, car il élève le niveau moyen des médecins et place le discours au niveau d'une décision plus consensuelle, notamment en ce qui concerne le type de traitement qui sera proposé.

■ Mireille DELFAU

Même pris positivement, je n'aime pas beaucoup le terme d'activisme scientifique ; je préfère parler de partenariat, de stimulant. Lorsque nous avons proposé la création du groupe de recherche, il n'existait aucun protocole de recherche. Aujourd'hui, grâce au Groupe Français de Recherche Sclérodermie (GFRS), 66 protocoles de recherche clinique ou fondamentale ont été proposés à notre association et financés par elle, pour un montant de 900 000 euros. Ces chiffres montrent bien le rôle très positif de ce partenariat.

■ Gilbert FUZILLIER

Il ne s'agit pas de rejeter la relation avec le médecin traitant. Nous pouvons en distinguer deux catégories.

La première reconnaît qu'elle ne connaît pas bien la maladie. Elle oriente alors les malades vers des structures compétentes. Mon médecin référent est très intéressé de recevoir les comptes-rendus du spécialiste qui me suit dans le Centre de référence ; il considère que c'est pour lui une opportunité d'améliorer ses connaissances.

La seconde catégorie allègue la supériorité de sa connaissance pour ne pas écouter le malade. Ces médecins là restent naturellement fermés au dialogue et n'auront jamais l'humilité de reconnaître que le malade peut les aider à progresser. (cf la culture du doute évoquée si justement ce matin par le Professeur Hachulla).

■ Vololona RABEHARISOA

En sciences sociales, le terme « activisme » désigne la mobilisation d'acteurs ou d'organisations de la société civile en vue de défendre une cause. L'activisme vise à changer la façon dont

« Mon médecin référent est très intéressé de recevoir les comptes-rendus du spécialiste qui me suit dans le Centre de référence ; il considère que c'est pour lui une opportunité d'améliorer ses connaissances. »

Gilbert FUZILLIER

Les associations peuvent alors mettre en place pour les patients des outils permettant de corriger les informations fautives, obtenues tous azimuts. »

Jean-Louis PASQUALI

un problème est posé, ainsi que les solutions à apporter à ce problème. C'est ce que cherchent à faire les associations maladies rares. C'est vrai que le terme peut faire peur parce que certaines mobilisations sont très expressives, et les militants très revendicateurs. Mais c'est un terme assez utile pour analyser les mouvements de mobilisation, y compris dans les activités de collecte et de diffusion de connaissances, longtemps laissées aux mains de spécialistes.

■ Ginette VOLFF

Je préférerais le terme de militantisme à celui d'activisme. La culture du doute est un leitmotiv à l'alliance Maladies Rares. Lorsque ma fille est tombée malade, elle est tombée sur un interne remarquable qui a tout de suite pensé au loupus. Il m'a dit que s'il ne savait pas, il saurait en tout cas à qui s'adresser. Cette humilité dont il a fait preuve m'a immédiatement inspiré confiance.

■ Alain DUCARDONNET

Quelles sont les relations qui existent entre cliniciens universitaires et associations ?

■ Jean-Louis PASQUALI

Un patient qui est atteint de maladie rare peut très vite devenir expert. Le problème est que les sources des informations ne sont pas contrôlées, notamment sur Internet. Les associations peuvent alors mettre en place pour les patients des outils permettant de corriger les informations fautives, obtenues tous azimuts.

■ Luc MOUTHON

Les associations peuvent proposer un soutien humain ou un soutien financier. Dans le premier cas, une étude clinique peut

facilement avoir le soutien d'une association. Dans le second, il est plus difficile de faire de la publicité pour proposer aux patients de participer aux études. Le passage par les canaux classiques me paraît adapté. Nous proposons le protocole sans activisme excessif. Afin de compléter les financements pour une étude, les associations peuvent communiquer l'importance qu'il y a à soutenir ces études.

■ Alain DUCARDONNET

Comment se passe l'organisation des conseils scientifiques, vue des médecins ?

■ Jean-Louis PASQUALI

Je pense que la cooptation de certains conseils est très importante. Il est sans doute préférable que le conseil soit renouvelé à travers des procédures de vote. Des membres extérieurs devraient également être présents à ce conseil, ce qui limite la cooptation. Je pense que dans ce domaine, la situation a évolué.

■ Vololona RABEHARISOA

Plus de la moitié des associations maladies rares se sont dotées d'un conseil scientifique. Nous leur avons demandé ce qu'elles attendent de leurs conseils scientifiques. Certaines associations, mais elle ne sont pas majoritaires, confient à leurs conseils scientifiques un rôle de décideur : c'est le conseil scientifique qui désigne ce qu'il est intéressant de financer en matière de recherche, le conseil d'administration se « contentant » d'avaliser cet avis. Autrement, la plupart des associations maladies rares attendent de leur conseil scientifique qu'il donne un avis consultatif, et c'est le conseil d'Administration qui décide.

■ Gilbert FUZILLIER

Le conseil scientifique est très important car il crédibilise le message de l'association vis-à-vis de ses adhérents, des médecins

« Plus de la moitié des associations maladies rares se sont dotées d'un conseil scientifique. »

Vololona
RABEHARISOA

et des bailleurs de fonds potentiels. Le meilleur filtre pour valider la pertinence d'une information est un médecin expert.

■ Alain DUCARDONNET

Les informations sont-elles fiables sur les sites des associations ?

■ Jean-Louis PASQUALI

C'est le cas pour les associations que je connais. Il subsiste quelquefois des informations imprécises et surtout incomplètes, dès lors qu'elles véhiculent des témoignages personnels.

■ Mireille DELFAU

Nous souhaitons, comme toutes les associations, que le dialogue médecin / malade soit un vrai dialogue, dans lequel le malade soit écouté et entendu. Notre association s'efforce pour cela de remplir son rôle aussi complètement que possible sans pour autant se substituer aux médecins.

Les informations médicales publiées dans notre journal trimestriel (qui publie aussi des témoignages de malades sous leur propre signature), ainsi que celles qui se trouvent sur notre site sont produites par les médecins. Les questions sont transmises directement au Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie (GFRS), qui répond. Les informations que nous donnons ne sont donc pas des informations médicales non contrôlées.

Je tiens à souligner par ailleurs que nous n'avons aucun conflit d'intérêts avec notre conseil scientifique élargi, puisque nous avons établi des règles d'attribution de bourses pour les recherches. Le GFRS émet les appels d'offre, puis il nous les présente, mais ils sont auparavant étudiés par des personnes extérieures. Ensuite, c'est notre conseil d'administration qui décide des propositions à retenir. Outre les actions pour la recherche, notre association et le GFRS oeuvrent ensemble pour

« Les informations que nous donnons ne sont donc pas des informations médicales non contrôlées. »

Mireille DELFAU

mieux faire connaître notre pathologie : colloques, entretiens et débats organisés avec la participation d'un médecin, ouvrages (*Passeport Sclérodémie, Sclérodémie systémique en cent questions, Sclérodémies, Vivre la sclérodémie au quotidien, Liste des centres hospitaliers de prise en charge de la sclérodémie, Paul Klee et sa maladie* [Paul Klee était atteint de sclérodémie]).

Bref, nous remplissons notre rôle – tout notre rôle – d'association. Nous sommes conscients des progrès réalisés dans la relation médecin / malade, mais également de ceux qui restent à faire. Et, dans ce domaine aussi, le partenariat que nous entretenons avec le GFRS en particulier et les médecins hospitaliers en général fonctionne à la satisfaction des deux parties.

■ Alain DUCARDONNET

Dans l'Alliance Maladies Rares, les mécanismes sont-ils uniformisés ?

L'argent demeure un enjeu important de ces collaborations.

■ Ginette VOLF

Les moyens sont certes très différents selon les associations. Entre l'AFM qui est d'ailleurs le principal financeur de l'Alliance et de toutes petites associations sans moyens financiers, l'Alliance comme l'indique son nom et comme le préconise sa Charte, sert de lien et elle s'emploie à créer des synergies, à faire émerger des thèmes transversaux, des causes communes à partir desquels les associations de pathologies d'une même famille peuvent initier des recherches communes. L'Alliance est avant tout un lieu de réflexion pour développer des outils qui puissent servir à tous et répandre une culture commune.

« L'Alliance est avant tout un lieu de réflexion pour développer des outils qui puissent servir à tous et répandre une culture commune. »

Ginette VOLF

■ Alain DUCARDONNET

Avez-vous retrouvé cette problématique dans votre enquête ?

■ Vololona RABEHARISOA

Moins du tiers des associations qui s'intéressent à la recherche financent des activités directement liées au travail de laboratoire. Leur soutien à la recherche et leur valeur ajoutée résident plutôt dans l'aide logistique qu'elles apportent et dans les relations suivies qu'elles contribuent à créer entre les malades et les familles d'un côté, les médecins et les chercheurs de l'autre côté. Le soutien financier est important, mais ce n'est pas l'essentiel.

Sur la question des alliances inter-associatives et de leurs modalités de gouvernance et d'action, il faut préciser qu'il n'existe pas de statut légal de ce qu'est un collectif. Ce qui existe, en France, c'est une procédure d'agrément définie dans la loi de 2002, révisée en 2004. Par ailleurs, il n'y a pas de règle de fonctionnement standard et fixé une fois pour tous les collectifs. La gouvernance est très variable d'un collectif à un autre selon les causes défendues. En outre, les collectifs n'ont aucune raison d'être pérennes, car les causes pour lesquelles ils militent évoluent.



Questions de la salle

■ Richard GUEDON

Je suis le médecin de la fondation Groupama. Nous sommes des observateurs du monde associatif depuis 10 ans. Au cours de cette période, nous avons effectivement vu se professionnaliser les associations, parfois à l'extrême. Les tables rondes sont un très bon outil d'information ; elles ne sont pas organisées depuis très longtemps.

■ Une intervenante

A Inserm Association, nous avons travaillé avec les organisateurs de ce colloque à la mise en place du lancement d'une nouvelle formation sur les mécanismes auto-immuns et les maladies. Cette formation sera gratuitement ouverte à toutes les associations sur une journée. Elle portera spécifiquement sur les mécanismes biologiques et physiopathologiques.

■ Ginette VOLF

L'Alliance Maladies Rares a choisi de modifier ses statuts afin de pérenniser une bonne visibilité du rôle éminent qu'elle a joué et continue à jouer dans la mise en place des Plans Maladies Rares et elle s'est dotée cette année d'une présidente et de deux vice-présidents élus par les associations membres du Collectif. Tout en demeurant très attachés au bénévolat, les membres de l'Alliance sont très conscients de la nécessité de se former, de se « professionnaliser ». Afin de tenir pleinement leur rôle qui sera peut-être précisé un jour par un statut, toutes les formations proposées par l'Alliance et par ses partenaires sont fondamentales et sont mises en œuvre grâce à l'équipe non bénévole animée par un(e) directeur général.



Les membres de l'Alliance sont très conscients de la nécessité de se former, de se « professionnaliser »



Ginette VOLF

« Les centres de référence sont intéressants, en tant que vecteurs de relations entre médecins et malades. »
 Une intervenante

■ Vololona RABEHARISOA

Les pays anglo-saxons différencient les associations et les collectifs de malades, d'usagers, de consommateurs, de citoyens. Les associations et les collectifs de malades ne représentent pas à eux seuls l'ensemble des publics concernés par des maladies ou des problèmes de santé. Par ailleurs, les associations évoluent tout au long de leur histoire, parce que les causes qu'elles défendent se transforment. Cette flexibilité organisationnelle constitue une force du milieu associatif.

■ Une intervenante

Les centres de référence sont intéressants, en tant que vecteurs de relations entre médecins et malades. Actuellement, un certain nombre de centres offrent la possibilité d'un réel travail avec les associations. Les associations prennent aussi une importance dans les recherches en sciences humaines.

■ Jacques VALSH

J'ai été sensible à ce qu'a dit Gilbert FUZILLIER sur les besoins de financement. Je crois bon d'évoquer à cet égard la dimension européenne. Un certain nombre de travaux sont en cours à Bruxelles, dans deux directions. La première est la définition d'un statut des associations, précisément parce qu'elles diffèrent dans l'Union. La seconde est la question de la participation au financement des projets. La commission ne financera de projet que dans la mesure où des associations de différents pays donneront leur légitimité à cette demande.

■ Jean CABANE

Nous travaillons depuis 15 ans au dialogue entre médecins et malades. C'est comme cela que nous avons avancé dans la sclérodémie et le lupus. Au Parlement, le dialogue est foncièrement absent et les politiques discutent de la loi HPST. Si l'on nous soutient le 14 mai dans notre lutte visant à préserver les soins des « malades non-rentables », cela nous sera très utile.

■ Une intervenante

L'information peut dans certains cas provenir des malades et des malades seulement. Il y a 15 ans, un patient a dit que la colchicine pouvait agir sur la mucoviscidose.

■ Jacques BERNARD

Jusqu'à la fin du siècle précédent, le concept de malade expert a été mis en place. Dès 2001, nous avons mené un travail très novateur sur la participation des malades aux essais cliniques, de manière à ce qu'ils puissent participer le plus tôt possible aux nouveaux traitements. Quand la pathologie est lourde, les malades sont prêts à prendre des risques s'ils sont informés suffisamment et suffisamment tôt.

■ Un intervenant

Dans notre petite association, nous aidons notre conseil scientifique. Nous nous sommes déplacés en France pour faire connaître la vascularite. Malheureusement, huit médecins sur dix ne connaissent pas et ne cherchent pas à connaître ces maladies.

■ Christiane KARAKOGLU

Les associations de malades attendent que tout projet de recherche qui concerne leur maladie, soit soutenu par tous les Professeurs internistes, même s'ils ne sont pas impliqués au premier degré en informant leurs patients. Libre à eux, de participer.

■ Alain DUCARDONNET

Quelle est votre conclusion ?

■ Vololona RABEHARISOA

Je retiens de vos témoignages que nous avons bien fait de mener cette enquête sur les associations maladies



Quand la pathologie est lourde, les malades sont prêts à prendre des risques s'ils sont informés suffisamment et suffisamment tôt.



Jacques BERNARD

rares, car j'ai le sentiment qu'elles sont à la pointe de ce que nous appelons l'expertise profane. Les actions collectives qu'elles initient sont souvent originales. Il est vrai que les termes de malade expert et d'association experte peuvent faire peur. Mais comme de nombreux collègues français et étrangers, nous sommes persuadés que ces termes recouvrent une réalité en marche : une redistribution et une nouvelle articulation des compétences entre les spécialistes et les non-spécialistes.

Bibliographie

- « *Se mobiliser pour la santé. Des associations de patients témoignent* » Paris, Akrich M., Méadel C., Rabeharisoa V., 2009, Presse de l'École des mines.
- « *L'Association Française contre les Myopathies Et la recherche* », Paris, Rabeharisoa V., Callon M., 1999, Presse de l'École des mines.

On peut consulter les travaux de recherche et les publications du Centre de sociologie de l'innovation de Mines-ParisTech à l'adresse suivante :
<http://www.cis.ensmp.fr>

Conclusion du colloque

■ Ginette VOLF

Je crois que les rencontres de ce type, qui ouvrent un vrai dialogue, doivent se renouveler chaque fois que possible. Je suis très satisfaite que nous ayons pu trouver un thème transversal, ce qui n'est pas simple étant donné les grandes différences qui séparent les maladies rares. Je tiens à remercier Groupama qui nous a donné les moyens de conduire cette rencontre

■ Loïc GUILLEVIN

Je souhaite également remercier la fondation Groupama, qui a été le « catalyseur » de la réunion, et nous accueille dans de superbes locaux. Une collaboration étroite s'est nouée il y a quelques années entre médecins et patients autour d'un certain nombre de maladies, notamment les maladies auto-immunes rares. Sous l'impulsion des patients et des pouvoirs publics, un premier plan a vu le jour il y a cinq ans. Un second va lui succéder. Cela montre que la démarche qui a été lancée ne s'arrêtera pas. La spécialisation de la prise en charge est essentielle pour une bonne prise en charge des patients, en collaboration avec l'ensemble des acteurs de santé.

■ Solange LONGUET⁽¹⁾

Jean-Luc BAUCHEREL était malheureusement retenu dans un Ministère, c'est donc à moi que revient la conclusion de ce colloque. Je tiens à remercier chaleureusement chacun d'entre vous, et notamment Loïc GUILLEVIN et Ginette VOLF. Je remercie l'ensemble du corps médical et associatif, dont les interventions ont suscité le plus grand intérêt. Je remercie enfin les intervenants des tables rondes et le docteur Alain DUCARDON-NET qui a animé cette journée. Je vous remercie enfin les tous les participants à ce colloque.

*(1) Vice-Présidente de la
Fondation Groupama*

J'ai le sentiment que vous avez trouvé intérêt à partager des préoccupations communes pour que la prise en charge des maladies rares soit effective. Pour ma part, j'ai beaucoup appris de vous. Soyez donc certain que la Fondation saura faire connaître et prendra à son compte les messages que vous avez transmis. C'est l'objectif de ce colloque de faire se rencontrer ceux qui, chacun dans leur registre, apportent leur contribution à une meilleure connaissance des maladies rares pour être en mesure de les vaincre plus efficacement. Pour notre Fondation, ce colloque constitue un encouragement à poursuivre et à amplifier ces actions au service des malades et de leurs associations. Je forme le vœu que ces occasions d'information et d'échanges contribuent à renforcer la prise de conscience par le plus grand nombre des problèmes que posent les maladies rares. Groupama va continuer à s'engager avec vous tous pour redonner espoir.



Centres de Référence

Centre de référence des maladies auto-immunes rares

CHU de Strasbourg
Service d'immunologie clinique, Hôpital Civil
Pr Jean Louis PASQUALI
1, place de l'Hôpital - BP 426
67091 Strasbourg cedex
03 69 55 05 18

Service de rhumatologie, Hôpital Hautepierre
Pr Jean SIBILIA
Avenue Molière
67200 Strasbourg
03 88 12 79 64

www.maladie-autoimmune.com

Centre de référence des lupus et syndromes des antiphospholipides

Hôpital Pitié Salpêtrière
Pr Jean-Charles PIETTE
Service de médecine interne 2
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
01 42 17 80 79
www.lupus-reference.info

Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques

Hôpital Cochin
Pr Loïc GUILLEVIN
Service de médecine interne - Pôle médecine
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75679 Paris cedex 14
01 58 41 13 21
www.vascularite.org

Centre de référence des arthrites juvéniles

Hôpital Necker - Enfants Malades
Dr Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE
Service immunologie, hématologie
et rhumatologie pédiatriques
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
01 44 49 43 32

Hôpital Cochin
Dr Chantal JOB-DESLANDRE
Service de rhumatologie A
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75467 Paris cedex 14
01 40 48 81 72

www.hopital-necker.aphp.fr/-Centre-de-reference-arthrites-.html

Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale

Hôpital Tenon
Pr Gilles GRATEAU
Service de médecine interne
4, rue de la Chine
75020 Paris
01 56 01 60 77

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares

CHU Bicêtre
Pr Isabelle KONE-PAUT
Service de pédiatrie générale
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre
01 45 21 32 47
<http://asso.orpha.net/CEREMAI/>

Centre de référence des amyloses primitives et des autres maladies de dépôts d'immunoglobuline

CHU de Limoges
Dr Arnaud JACCARD
Service d'hématologie
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex
05 55 05 66 51

CHU de Poitiers
Pr Guy TOUCHARD
Service de néphrologie
2, rue de la Milétrie - BP 577
86021 Poitiers cedex
05 55 05 66 51

Centre de référence de la sclérodermie systémique

CHRU de Lille Hôpital Claude Huriez
Pr Eric HACHULLA
Service de médecine interne A
Rue Michel Polonovski
59037 Lille cedex
03 20 44 56 49

Centre de référence des maladies bulleuses auto immunes

Clinique dermatologique - CHU de Rouen
Pr Pascal JOLY
1, rue de Germont
76031 Rouen cedex
02 32 88 81 31
www.chu-rouen.fr/crmmba/index.html

Associations intervenantes au colloque

Association des Sclérodermiques de France (A.S.F)

41, rue du Pont de Fer
28260 Sorel Mousssel
03 84 25 03 04
www.association-sclerodermie.fr

Lupus France

7, rue de Rocroy
75010 Paris
01 45 26 33 27
www.lupusfrance.fr

Association Française du Gougerot-Sjögren (A.F.G.S.)

Antenne administrative
Les Peyrières
81660 Pont de l'ARN
05 63 61 04 70
www.afgs-syndromes-secs.org

Wegener Infos et autres Vascularites

Route de Vichy
03120 Isserpent
09 62 10 13 13
<http://asso.orpha.net/WIV>

Association Francophone contre la Polychondrite Chronique Atrophiante (AFPCA)

734, rue du Souquet
13320 Bouc-Bel-Air
www.afpca.fr

Vous trouverez la liste des associations sur les maladies
systémiques et auto-immunes rares sur :
www.fondation-groupama.com, rubrique Infos Fondation

*Document rédigé par la société Ubiqus – Tél. : 01 44 14 15 16 – <http://www.ubiquis.fr> – infofrance@ubiquis.com
Crédits photos : Professeur Loïc Guillevin – Éric Hachulla – Groupama/Jean-François Labat – IStockphoto
Maquette et mise en page : Graines d'Octets – Coordination : Groupama Logistique
Réf. : 220575 – Impression : Korus – Dépôt légal : Janvier 2010 – ISBN : en cours*

*La Fondation Groupama pour la santé participe à la protection de l'environnement en utilisant
un site « Imprim'Vert » et des papiers issus de forêts gérées durablement et
en finançant le recyclage des imprimés par la taxe Ecofolio.*

espoirs

Collection Maladies Rares

La Fondation Groupama pour la santé

Créée en 2000 à l'occasion du centenaire de Groupama, la Fondation est entièrement dédiée à la lutte contre les maladies rares.

Elle s'est fixé trois missions fondamentales :

- *Favoriser le diagnostic par la diffusion des connaissances sur ces maladies*
- *Faciliter le quotidien des patients et de leur famille en soutenant leurs associations*
- *Encourager la recherche médicale par l'attribution de bourses*

Cet engagement est relayé sur le terrain par les Caisses Régionales Groupama.



*Fondation Groupama
pour la santé*

Vaincre les maladies rares