

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019TOU31047

THÈSE

POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par Mlle Anaïs SOULAT

Le 25 juin 2019

**ÉVALUATION DES BESOINS EN FORMATION DES MÉDECINS
GÉNÉRALISTES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE
AMBULATOIRE DES MALADIES SYSTÉMIQUES EN OCCITANIE OUEST**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Jury

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ	Président
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Docteur Michel BISMUTH	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS	Assesseur
Monsieur le Docteur Baptiste DU REAU DE LA GAIGONNIÈRE	Assesseur

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019TOU31047

THÈSE

POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par Mlle Anaïs SOULAT
Le 25 juin 2019

**ÉVALUATION DES BESOINS EN FORMATION DES MÉDECINS
GÉNÉRALISTES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE
AMBULATOIRE DES MALADIES SYSTÉMIQUES EN OCCITANIE OUEST**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Jury

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ	Président
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Docteur Michel BISMUTH	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS	Assesseur
Monsieur le Docteur Baptiste DU REAU DE LA GAIGONNIÈRE	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas		
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric		
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHE Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	P.U. Médecine générale	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé Médecine générale	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie	Professeur Associé en Neurologie	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
Professeur Associé de Médecine Générale			
M. STILLMUNKES André			

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr CHICOULAA Bruno

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila

Dédicaces aux membres du jury :

Un grand merci tout d'abord au Professeur Laurent SAILLER, pour votre investissement, votre gentillesse et la confiance que vous avez mis en mes capacités et mon travail. Ce fut un plaisir de réaliser cette étude avec vous. Merci pour votre implication et votre soutien dans mon projet professionnel.

Merci au Professeur Pierre MESTHÉ, pour votre intérêt, votre soutien et votre temps pour mes travaux de thèse et de mémoire.

Merci au Docteur Michel BISMUTH, pour votre temps, vos conseils, et votre disponibilité pour mon travail au cours de ces deux dernières années.

Merci au Docteur Baptiste DU REAU, pour tout le travail réalisé ensemble, pour ta bonne humeur à toute épreuve et pour ta disponibilité.

Merci, au Docteur Guillaume MOULIS, pour votre intérêt dans mon travail de thèse et pour votre disponibilité.

Dédicace spéciale :

Merci au Dr Véronique Naneix-Laroche, Praticien Hospitalier dans le service de Conseils aux voyageurs du CHU de Toulouse, pour son temps, son implication et ses conseils précieux.

Dédicaces personnelles :

Maman, merci pour tout. Merci pour ton soutien au cours de ces neuf longues années d'étude. Elles m'ont fait passer par des hauts et des bas. Tu as toujours été là pour me soutenir, pour m'écouter et pour me conseiller au mieux.

Papa, un énorme merci. Merci pour ta disponibilité, pour ta présence en toute situation, pour ton humour qui m'a bien aidé dans les moments difficiles ou de doutes. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

Fanny et Eva, merci tout simplement. Malgré la distance, nos moments ont toujours été une vraie bouffée de ressourcement pour moi. Vous avez toujours su m'aider à relativiser et on s'est toujours soutenu car, entre sœur, c'est le plus important.

Charlotte, ma maîtresse, c'est toujours un pur plaisir de passer des moments avec toi, peu importe l'endroit. J'espère ne jamais te perdre de vue. Rien ne semble nous éloigner, même la distance. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

Ophélie, ma belle, il devient de plus en plus difficile de se voir. Mais je ne t'oublie pas. Je sais que c'est aussi grâce à toi si j'en suis là et je sais que j'ai une amie à qui me confier si besoin. Merci pour tous ces moments et j'espère te revoir au plus vite.

Mes Barbapapas, vous me manquez toutes et tous. Je sais que grâce à vous, ces études ont été bien plus amusantes et parfois délirantes ! Merci à Alicia, Adeline, Zoé, Perrine, Lucie, Mathilde, Juline et Seb. Vous êtes au top et j'espère que l'on se retrouvera très bientôt pour des moments de bonne humeur et de folie.

Lauriane, merci également. Cette sixième année aurait été bien moins supportable sans nos soirées et sans nos moments de rigolade. Je suis ravie de t'avoir rencontré et je sais qu'on arrivera à garder le contact. En tout cas je l'espère profondément (il faut toujours avoir une neurologue sous le coude nan ?).

Thomas, mon surfeur, nageur, entraîneur, swimcampeur. Merci d'être là au quotidien. Merci de ton amour, de ta patience, de ton écoute et de tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je t'aime.

Liste des abréviations :

- AAN : Anticorps Anti-Nucléaires
- Ac : Anticorps
- ACG : Artérite à Cellules Géantes
- ACR : American College of Rheumatology
- ADA : Adalimumab
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- ALD : Affection de Longue Durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANCA : Anti-neutrophil-cytoplasmic antibodies
- cANCA : Anti-neutrophil-cytoplasmic antibodies avec fluorescence cytoplasmique
- pANCA : Anti-neutrophil-cytoplasmic antibodies avec fluorescence périnucléaire
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- AZA : Azathioprine
- BAT : Biopsie de l'Artère Temporale CPK
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CP : Cyclophosphamide
- CPK : Créatinine phosphokinase
- CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes
- CRI : Club Rhumatismes et Inflammations
- CRP : C Réactive Protéine
- EGPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- EI : Effets Indésirables
- EULAR : European League Against Rheumatism
- Fai2r : Filière de prise en charge des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
- FMC : Formation Médicale Continue
- GPA : Granulomatose avec polyangéite
- GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
- HR : Hazard Ratio
- IFX : Infliximab
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LDH : lactate déshydrogénase
- LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
- LES : Lupus Érythémateux Systémique
- MMF : Mycophénolate Mofétil
- MPA : Micropolyangéite
- MPO : Myéloperoxydase
- MTEV : Maladie Thrombo-embolique Veineuse
- MTX : Méthotrexate
- NFS-P : Numération Formule Sanguine et Plaquettes
- NYHA : New York Heart Association Functional Classification
- PR3 : protéinase de type 3
- PNDs : Protocole National de Diagnostics et de Soins
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RTX : Rituximab
- SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides
- SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics
- SNC : Système Nerveux Central
- SNFMI : Société Nationale Française de Médecine Interne
- TCZ : Tocilizumab
- TLR : Toll-Like Receptor
- TNF alpha : Facteur Alpha de Nécrose Tumorale
- VHA : Virus de l'Hépatite A
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- VZV : Virus Varicelle Zona

Table des matières

1. Introduction.....	13
2. Contexte et motifs de la recherche.....	14
2.1. Présentation des principales maladies systémiques d'intérêt.....	14
2.1.1. Sarcoïdose.....	14
2.1.2. Collagénoses.....	15
2.1.3. Vascularites.....	19
2.1.4. La Maladie de Behçet.....	22
2.2. Thérapeutiques médicamenteuses	23
2.2.1. Corticothérapie par voie générale.....	23
2.2.2. Cytotoxiques (méthotrexate/azathioprine/mycophénolate mofétil/cyclophosphamide).....	25
2.2.3. Hydroxychloroquine	29
2.2.4. Thérapies ciblées (anti-TNF alpha/rituximab/tocilizumab).....	30
2.3. Situations complexes.....	33
2.3.1. Grossesse/allaitement/contraception	33
2.3.2. Voyage	35
2.3.3. Chirurgie/soins dentaires.....	36
2.3.4. Vaccination	37
2.4. Observance	38
2.5. Synthèse sur le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une maladie systémique	39
2.6. Développement Professionnel Continu (DPC).....	41
3. Matériels et Méthodes	42
4. Résultats	43
4.1. Participants	43
4.2. Situations cliniques dans le parcours de soin.....	43
4.3. Les moyens de formation actuels et souhaités.....	47
4.4. Les commentaires	48
5. Discussion.....	48
6. Conclusion	52
7. Bibliographie	53
8. Annexes	59

1. Introduction

Les maladies systémiques ne sont pas le quotidien du médecin généraliste. Pour la plupart, ce sont des maladies qualifiées de « rares » car elles touchent chacune moins de 1/2000 habitants et un médecin généraliste a statistiquement peu d'occasions de prendre en charge un patient atteint d'une de ces pathologies dans sa carrière.

Pourtant, lorsque l'on s'intéresse à cet ensemble, il devient épidémiologiquement pertinent. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) indique que les maladies auto-immunes touchent 5 à 8% de la population mondiale avec une nette prédominance féminine (80%) (1). Cette prévalence est en constante augmentation due à une meilleure efficacité diagnostique, à l'augmentation de la durée de vie des populations et à la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique. Selon les derniers relevés de l'Assurance Maladie, un médecin généraliste d'Occitanie a en moyenne une file active de 1906 patients en 2015 (2).

Malgré la nécessité d'un suivi par le spécialiste, ces patients seront amenés à consulter leur médecin généraliste pour diverses raisons durant leur parcours de soins. D'après les auteurs du Protocole National de Diagnostics et de Soins (PNDS), en prenant l'exemple de l'Artérite à Cellules Géantes, le rôle du médecin généraliste est de dépister les signes précoces de la maladie avant confirmation diagnostique par le spécialiste, puis de dépister une éventuelle rechute sous traitement, d'accompagner le patient dans l'adhésion au projet thérapeutique, de s'assurer de la tolérance des médicaments, de participer à la prévention des complications de la maladie, d'assurer la coordination des soins et d'encourager à l'éducation thérapeutique (3).

L'accès de plus en plus difficile à un avis spécialisé ou à une hospitalisation (4) souligne le rôle primordial du généraliste et le conduit parfois à devoir gérer des prises en charge thérapeutiques dont il n'a pas l'habitude.

De nouvelles thérapeutiques spécialisées sont mises sur le marché chaque année et le suivi des patients peut mettre en difficulté le médecin généraliste s'il n'a pas eu une formation adaptée ou s'il ne sait pas où trouver rapidement l'information nécessaire.

Dans le rapport de 2008 concernant la formation médicale continue (5) et l'évaluation des pratiques professionnelles des médecins, ceux-ci doivent veiller à maintenir et actualiser leurs connaissances, à perfectionner leur « savoir-faire », à développer leur « savoir être » et à gérer les risques inhérents à leur pratique. Le thème et la méthode de la formation restent au choix du médecin.

Le recueil des archives du Département Universitaire de Développement Professionnel Continu de la faculté de Médecine de Rangueil à Toulouse souligne la rareté des formations sur la thématique des maladies systémiques et leurs médicaments (6).

L'objectif principale de notre étude est d'identifier les besoins en formation concernant le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une maladie systémique. Notre objectif secondaire est de préciser quels pourraient être le contenu et les modalités d'une telle formation.

2. Contexte et motifs de la recherche

2.1. Présentation des principales maladies systémiques d'intérêt

Cette présentation exclue les maladies auto-immunes spécifiques d'organe (comme la Polyarthrite Rhumatoïde ou les spondylarthrites).

2.1.1. Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie multisystémique de cause encore inconnue qui survient chez des individus qui seraient génétiquement prédisposés (7).

La prévalence dans la population générale est de 1 à 5/10 000. (8)

Elle se caractérise par la présence de granulomes épithélio-giganto-cellulaires sans nécrose caséuse et sans cause identifiable dans les organes atteints. Tous les organes peuvent être affectés mais la prédominance est médiastino-pulmonaire, définie radiologiquement selon 4 stades (I à IV) (voir *annexe n°1*) (8).

Les manifestations sévères sont généralement causées par les atteintes cardiaques, neurologiques, oculaires, hépatiques, rénales et laryngées (7).

Le diagnostic repose sur les données clinico-radiologiques, sur les résultats anatomopathologiques (biopsie) et sur l'exclusion de nombreux diagnostics différentiels (7). Les médicaments utilisés diffèrent selon les formes de la pathologie.

Tableau 2 : Synthèse des indications des principaux traitements de la Sarcoïdose (8)

Traitements	Indications dans la Sarcoïdose
Corticothérapie systémique en première intention	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte thoracique - Atteinte du système nerveux central (SNC) - Atteinte cardiaque - Uvéite bilatérale - Atteinte rénale - Hypercalcémie - Atteintes rhino-sinusienne symptomatique et laryngée
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cutanée - Atteinte articulaire - Hypercalcémie - Atteinte neurologique (en association avec une corticothérapie)
Méthotrexate (MTX)	<ul style="list-style-type: none"> - Corticodépendance et/ou effets secondaires de la corticothérapie - Atteinte articulaire, musculaire - Atteinte neurologique - Forme sévère
Autres cytotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> - Corticodépendance et/ou effets secondaires de la corticothérapie - Forme sévère - Échec ou intolérance du méthotrexate
Anticorps anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> - Échec ou intolérance des immunosuppresseurs - Formes sévères (surtout oculaires et neurologiques)

2.1.2. Collagénoses

Lupus Systémique Érythémateux (LES)

Le LES est une pathologie systémique chronique protéiforme qui touche majoritairement les femmes avant la ménopause (9 femmes pour 1 homme).

Elle fait l'objet d'une prise en charge à 100% au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD) 21 (9). La prévalence en France est estimée à 5/10 000 (8).

La clinique du LES est très variée et polymorphe. Le LES est caractérisé sur le plan biologique par de nombreux auto-anticorps plus ou moins fréquents (anti-nucléaires (AAN), anti-ADN natif, anti-Sm, anti-ribonucléoprotéines, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, facteur rhumatoïde, anticorps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, anti-phospholipides ...). Les plus spécifiques sont les anticorps (Ac) de type anti-Sm et ceux de type anti-ADN natifs (8).

L'American College of Rheumatology a proposé onze critères de classification pour l'aide au diagnostic. Plus récemment, une nouvelle classification a été proposée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), qui est en cours de révision. Cette classification comprend onze critères cliniques et six critères immunologiques (voir *annexe 2*) (9).

Cette pathologie est volontiers associée à des manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses causées par la présence d'anticorps anti-phospholipides définissant le syndrome des anti-phospholipides (voir les critères en *annexe 2*).

La prise en charge du LES est complexe. Une évaluation clinique spécialisée est nécessaire à chaque modification du traitement. La place du généraliste dans la prise en charge a été explicitée dans le PNDS (9).

Tableau 4 : Synthèse des indications des principaux traitements du LES (8)

Traitements	Indications dans le LES
Hydroxychloroquine	- En traitement de fond pour tous les patients sauf contre-indication
Corticothérapie systémique	- Atteinte articulaire - Atteinte viscérale - Poussées graves
Méthotrexate	- Formes articulaires résistantes - Formes cutanées résistantes
Autres cytotoxiques	- Formes viscérales graves - Corticodépendance
Biothérapies (belimumab)	- Formes cutané-articulaires résistantes - Autres formes systémiques avec Ac anti-ADN positifs et/ou consommation du complément (à l'exception des formes neurologiques et rénales)

Sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique se caractérise par une atteinte diffuse fibrosante du tissu conjonctif, dont le *primum movens* est une vasculopathie dysimmune artériolaire et

microvasculaire (10). Elle se traduit par une fibrose tissulaire avec de possibles atteintes cutanées, digestives, pulmonaires, cardiaques et rénales (11). On retrouve également des manifestations vasculaires telles qu'un syndrome de Raynaud et des télangiectasies.

Elle fait l'objet de l'ALD 21. La prévalence est estimée à 1/6500 habitants dans la population générale adulte (11).

Il existe deux formes différentes. Celle dite « limitée » est de bon pronostic (survie à 10 ans supérieure à 80-90%) et les principales manifestations sont une atteinte œsophagienne, une sclérodactylie, des télangiectasies, une calcinose sous cutanée, un syndrome de Raynaud et une hypertension artérielle pulmonaire. La forme dite « diffuse » peut mettre en jeu le pronostic vital de par ses atteintes viscérales comme une crise rénale, une atteinte digestive sévère, une fibrose pulmonaire ou une cardiomyopathie sévère (survie à 10 ans de 60-80%) (8).

Une consultation de suivi se fait tous les trois mois si diffusion importante, tous les six mois à un an si l'atteinte est uniquement cutanée. Un bilan des complications est effectué par le spécialiste tous les ans (10).

Tableau 5 : Indications des principaux traitements de la Sclérodermie (8)

Traitements	Indications
Corticothérapie (inférieure ou égale à 15 mg/jour) en raison du risque rénale sclérodermique	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte articulaire - Myopathie inflammatoire - Pneumopathie infiltrante diffuse
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cutanée - Atteinte articulaire - Myopathie inflammatoire
Autres cytotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cutanée - Pneumopathie infiltrante diffuse - Myocardite
Biothérapies (rituximab RTX)	<ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite réfractaire - Pneumopathie infiltrante diffuse
Autogreffe (seul traitement ayant montré une amélioration dans la survie)	<ul style="list-style-type: none"> - Formes sévères rapidement évolutives

Dermatomyosite

Elle se caractérise par une atteinte cutanée, musculaire bilatérale, symétrique et par la présence d'auto-anticorps spécifiques de myosites (notamment les Ac anti-Mi2, les Ac anti-Jo1, les Ac anti-MDA5).

Les manifestations principales sont un déficit moteur proximal, avec notamment une atteinte musculaire pharyngée (risque de fausses routes), une pneumopathie interstitielle diffuse pouvant engager le pronostic vital et de possibles atteintes articulaires (arthralgies, arthrites).

Une élévation biologique des enzymes musculaires (surtout les créatinine phosphokinases) est typiquement retrouvée (12). L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) musculaire et la biopsie musculaire sont fréquemment requises pour confirmer le diagnostic.

La dermatomyosite fait l'objet de l'ALD 31 et sa prévalence dans la population générale adulte va de 0,5 à 1/10 000 selon les séries (8).

Après avoir évalué le retentissement et cherché les signes de sévérité (pathologie maligne associée dans 10 à 20% des cas, atteinte respiratoire), le traitement aura pour but la rémission de la pathologie, prévenir les complications et les séquelles ainsi que l'amélioration de la qualité de vie (12).

Une consultation spécialisée au moins deux fois par an et un suivi trimestriel sont recommandés.

Il s'agit d'une maladie souvent sévère, pouvant mettre en jeu le pronostic vital de façon aiguë. Les rémissions complètes prolongées sont difficiles à obtenir.

Tableau 6 : Indications des principaux traitements de la Dermatomyosite (8)

Traitements	Indications
Corticothérapie	- tous les patients, sauf contre-indication
Méthotrexate	- tous les patients, sauf contre-indication
Autres cytotoxiques (Mycophénolate mofétil MF, Cyclophosphamide CP)	- réfractaire aux corticoïdes et MTX - atteinte pulmonaire
Biothérapies (RTX)	- réfractaire aux corticoïdes et MTX
Immunoglobulines intraveineuses	- poussée aiguë (pendant 3 à 6 mois) - troubles de la déglutition - résistance aux autres traitements

Maladie de Gougerot Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune chronique fréquente principalement connue pour l'apparition d'une sécheresse des muqueuses (surtout oculaire et buccale) (13). C'est une exocrinopathie auto-immune systémique.

Il existe deux formes, celle dite « primaire » (rare, atteignant 4,7/10 000 habitants en Europe) qui correspond au syndrome isolé chez un patient et celle « secondaire » qui est associée à une autre maladie auto-immune (13).

Les symptômes sont la résultante d'une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines avec principalement une xérophtalmie, une xérostomie et une parotidite. Mais d'autres manifestations peuvent apparaître, causées par des atteintes musculo-squelettiques (polyarthrite, myalgies), vasculaires (syndrome de Raynaud), pulmonaires (syndrome interstitiel), neurologiques (centrales et périphériques), rénales (acidose tubulaire), cutanées, digestives (pancréatite)... (14)

Les formes les plus graves sont compliquées de vascularite cryoglobulinémique ou de lymphome (de bas grade ou de haut grade).

À la biologie, on retrouvera la présence d'anticorps spécifiques anti-SSA avec/ou sans anticorps anti-SSB (13, 14).

Pour une aide diagnostique, il existe une liste de critères de classification élaborée par l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2016 (voir en *annexe 4*) (13).

Seuls les patients présentant des formes avec atteinte systémique justifient d'un traitement immunosuppresseur.

Tableau 12 : Indications des traitements d'intérêt dans la Maladie de Gougerot-Sjögren (13, 14)

Traitements	Indications
Corticothérapie	- parotidite en poussée - complication viscérale grave
Hydroxychloroquine	- atteinte articulaire (traitement d'attaque)
Méthotrexate (MTX)	- atteinte articulaire
Autres cytotoxiques (MMF, AZA)	- complication viscérale grave
Biothérapies (RTX)	- association à une vascularite cryoglobulinémique

2.1.3. Vascularites

La nomenclature internationale des vascularites repose sur la classification de Chapel-Hill. Elle classe les vascularites en fonction de la taille des vaisseaux atteints.

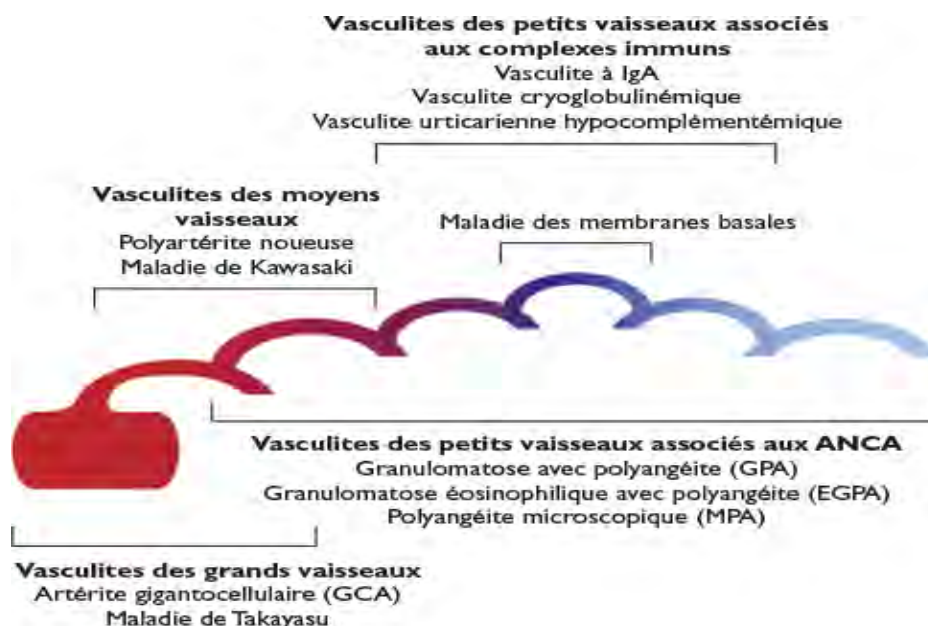


Figure 1 : Classification des vascularites de Chapel Hill de 2012 (15)

Artérite à cellules géantes (ACG)/Maladie de Horton

L'ACG est une vascularite qui touche les gros vaisseaux artériels (surtout les carotides externes, les artères ophtalmiques et les artères vertébrales). Elle touche principalement les femmes âgées de plus de 50 ans, avec une prévalence en France de 1/10 000 (patients de plus de 50 ans). L'ACG s'accompagne fréquemment d'une pseudo-polyarthrite rhizomélique (50%) et/ou d'une aorto-artérite (30%) (8). On assimile à l'artérite à cellules géantes l'aorto-artérite isolée.

Les signes cliniques sont prédominants au niveau céphalique avec un risque d'atteinte oculaire ischémique irréversible (neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, occlusion de l'artère centrale de la rétine, neuropathie optique ischémique postérieure aiguë...), des céphalées, une claudication de la mâchoire et une hyperesthésie du cuir chevelu (3).

Le médecin généraliste doit être vigilant lorsqu'un patient de plus de 50 ans lui indique une céphalée ou une tuméfaction dans la région temporale et penser donc à cette maladie.

Les complications sévères à dépister sont une atteinte aortique et une claudication vasculaire d'un membre. L'atteinte ophtalmique est une urgence thérapeutique, avec un risque de cécité irréversible (3). De façon caractéristique, l'ACG peut se compliquer d'accident vasculaire cérébrale dans le territoire vertébro-basilaire.

La présence d'un syndrome inflammatoire biologique est quasi constante.

En cas de forte suspicion clinique, il est important de débiter une corticothérapie avant la confirmation diagnostique qui s'effectuera par une biopsie de l'artère temporale (BAT) (3). La maladie est généralement remarquablement sensible aux corticoïdes mais les rechutes cliniques sont fréquentes.

Tableau 7 : Indications des principaux traitements dans l'ACG (8)

Traitements	Indications
Corticothérapie	- pour tous les patients, sauf contre-indication
Méthotrexate (MTX)	- en association aux corticoïdes (épargne cortisonique)
Biothérapies (TCZ)	- en association aux corticoïdes (épargne cortisonique)

Vascularites à ANCA (Anti-Neutrophil-Cytoplasmic Antibodies)

Généralités

Les vascularites à ANCA sont des pathologies hétérogènes caractérisées par une atteinte inflammatoire et nécrosante des vaisseaux de petit calibre. Le diagnostic doit être évoqué devant une association de signes radio-clinico-biologiques.

Le diagnostic certain est histologique (biopsie d'un tissu ou organe atteint), mais n'est pas toujours réalisable (16). Une forme clinique est définie comme sévère selon les critères du Five Factors Score (17) (atteinte rénale, digestive, cardiaque, neurologique centrale).

Elles rentrent dans le cadre de l'ALD 21.

La consultation de suivi est trimestrielle chez un patient traité et devient semestrielle puis annuelle chez un patient qui n'est plus traité. (17)

Granulomatose avec polyangéite (GPA)/ Maladie de Wegener

C'est une vascularite nécrosante avec une atteinte rénale (glomérulonéphrite) et/ou une atteinte des voies aériennes hautes (rhinite, sinusite, otite) et/ou basses (hémorragie intra-alvéolaire, atteinte parenchymateuse) ou plus rarement d'autres organes. (16)

L'anomalie biologique spécifique mais non constante est la présence de cANCA de type anti PR3 (protéinase 3).

Sa prévalence est de 0,24/10 000 habitants. (16)

- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) / Maladie de Churg et Strauss

Il s'agit d'une vascularite nécrosante granulomateuse riche en éosinophiles. Les principaux organes touchés sont les voies respiratoires supérieures (rhinite/sinusite/polypose nasale) et inférieures (asthme/infiltrats pulmonaires), plus rarement les reins (glomérulonéphrite), la peau, les articulations, le système digestif, le cœur et le système nerveux (neuropathie périphérique) (8, 16).

La biologie retrouve une hyperéosinophilie et dans 60% des cas des pANCA de type anti MPO (myéloperoxydase).

Elle a une prévalence de 0,1/10 000 habitants (16).

- Polyangéite microscopique (MPA)

Il s'agit d'une vascularite nécrosante non granulomateuse avec une fréquente atteinte rénale (glomérulonéphrite), pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire), cutanée, articulaire, digestive et du système nerveux (périphérique et/ou centrale) (8, 16).

À la biologie on observe dans 70% des cas la présence de pANCA, anti MPO.

Elle a une prévalence de 0,1/10 000 habitants (16).

Tableau 8 : Indications des principaux traitements dans les vascularites à ANCA (8)

Traitements	Indications
Corticothérapie	- pour tous les patients, sauf contre-indication
Cyclophosphamide (CP)	- forme sévère (traitement d'attaque) - GPA
MTX, Azathioprine (AZA)	- traitement d'entretien
Biothérapies (RTX)	- forme réfractaire au traitement de première ligne - alternative au cyclophosphamide (traitement d'attaque)

2.1.4. La Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une pathologie systémique, inflammatoire et chronique de cause inconnue. Elle touche préférentiellement des patients du pourtour méditerranéen et évolue par poussées.

Sa prévalence est de 0,2/10 000 et touche autant les hommes que les femmes.

La clinique retrouve presque constamment des aphtes bucco-génitaux (aphtose bipolaire), des atteintes cutanées (notamment érythème noueux, pseudo-folliculite)

et vasculaires artério-veineuses fréquentes. Le pronostic est conditionné par les atteintes viscérales (articulaire, oculaire dont la vasculite rétinienne grave, neurologique centrale, digestive, cardiaque...). Le diagnostic repose sur un ensemble de symptômes et de critères qui ont été proposés par l'International Study Group for Behçet's Disease (voir *annexe 3*) (18).

Tableau 9 : Indications des principaux traitements dans la maladie de Behçet (18)

Traitements	Indications
Colchicine	- pour tous les patients, traitement à vie
Corticothérapie	- atteinte articulaire - poussée viscérale sévère
Cytotoxiques	- formes graves - atteinte neurologique - atteinte oculaire - atteinte vasculaire
Anti-TNF alpha	- uvéite - atteinte du système nerveux central

2.2. Thérapeutiques médicamenteuses

2.2.1. Corticothérapie par voie générale

Les corticoïdes utilisés par voie orale dans le traitement des maladies systémiques sont la prednisone (CORTANCYL®), la prednisolone (SOLUPRED®) et la méthylprednisolone (MEDROL®) (19, 20, 21). La méthylprednisolone est la seule formulation disponible en intraveineux (SOLUMEDROL®).

Une étude de cohorte française (22) de 2017 menée par A. Bénard-Larivière et al a montré que 17% de la population adulte française a eu en 2014 au moins une prescription de glucocorticoïdes oraux, tous motifs confondus.

La corticothérapie est indiquée dans le traitement des poussées mais également en entretien de la plupart des maladies systémiques d'intérêt de cette étude. Les corticoïdes de synthèse y sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (19, 20, 21).

Le mode d'administration et la posologie ne sont pas les mêmes en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de sa tolérance au traitement (19, 20, 21).

Les effets indésirables des corticoïdes sont surtout à redouter pour les fortes doses ou lors d'un traitement au long cours (19, 20, 21) (voir tableau des effets indésirables (EI) en *annexe 5*). Les plus fréquents lors d'une thérapie au long cours, selon une étude de cohorte française de 2007 (23), sont la lipodystrophie, les troubles neuropsychiatriques, les troubles cutanés (atrophie), les crampes et faiblesses musculaires (myopathie cortisonique) ainsi que l'hypertension artérielle secondaire.

Concernant le risque d'ostéoporose, un apport de vitamine D et de calcium doit être systématique dans une corticothérapie à moyen et long cours. Des recommandations régulièrement actualisées pour la prescription d'un traitement spécifique de l'ostéoporose cortico-induite sont disponibles sur le site internet du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) (24) et sur celui de la Haute Autorité de Santé (HAS) (25) (*annexe 6*). La conduite à tenir dépendra principalement de l'âge, de la présence d'une ménopause, des antécédents fracturaires, de la dose de corticoïde quotidienne reçue en cortisone et du T score à l'ostéodensitométrie.

L'étude de Cohorte anglaise menée par L. Fardet et all (26) qui s'est intéressée au risque infectieux des patients sous glucocorticoïdes en soins premiers montre que les infections les plus fréquentes sont les infections pulmonaires basses (HR : 5.75) et candidosiques locales (HR : 5.84). Elles seraient plus fréquentes dans les premières semaines de traitement, avec l'âge, avec la présence de diabète, avec une dose plus forte et en cas d'hypoalbuminémie (dénutrition).

La « dose d'attaque » classique pour une maladie systémique est supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour de prednisolone (ou équivalent). Des bolus (ou giga-doses) sont pratiqués dans les formes graves de vascularites ou de collagénoses en poussée (500 mg/j pendant 3 jours équivalant à 15 mg/kg/jour). Elle est généralement poursuivie jusqu'au contrôle durable de la maladie.

La décroissance doit être lente en cas de traitement prolongé et varie en fonction des pathologies. Lors de la décroissance, à partir de la dose de 5 à 7 mg/jour, il peut survenir un risque d'insuffisance surrénalienne. Il est donc préférable de tester l'axe corticotrope par le test au synacthène avant l'arrêt du traitement. Les modalités de prise en charge de l'insuffisance surrénalienne ont été récemment précisées par la Société Française d'Endocrinologie. Il est recommandé de substituer le déficit corticotrope par une dose de 10-20 mg/jour d'hydrocortisone chez l'adulte (27). Une étude rétrospective menée par G. Pugnet et al (28) retrouve que l'insuffisance surrénalienne révélée par un test au synacthène semble liée à de fortes doses initiales et non à l'âge.

Pour les cures de moins de 10 jours, il n'est pas nécessaire de faire de décroissance (20).

2.2.2. Cytotoxiques (méthotrexate/azathioprine/mycophénolate mofétil/cyclophosphamide)

Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) (29) (30) est un immunosuppresseur du groupe des antifoliques. En inhibant la synthèse de l'ADN (bases puriques), il diminue la prolifération cellulaire.

Un suivi régulier des patients sous méthotrexate est nécessaire car les effets indésirables peuvent survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement (tableau des EI en *annexe 7*) (30). Les plus fréquemment retrouvés sont l'élévation des enzymes hépatiques, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et les troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie voire pancytopenie) (29). Lorsqu'ils surviennent, une diminution voire un arrêt du traitement doit être envisagé. Rarement, une pneumopathie d'hypersensibilité peut survenir.

Les doses habituellement prescrites vont de 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine en fonction des pathologies. L'adjonction d'acide folique (5 à 10 mg) est conseillée 48 heures après administration du méthotrexate pour réduire sa toxicité.

La surveillance biologique comprend (31) :

- Numération Formule Sanguine et Plaquettes (NFS-P) tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, puis trimestriellement
- Urée, créatininémie, transaminases, albumine, bilirubine, phosphatases alcalines et gamma GT tous les mois pendant trois mois, puis trimestriellement

Lors d'un traitement par méthotrexate, une augmentation des enzymes hépatiques est fréquente et la plupart du temps transitoire. Néanmoins elle peut conduire à une fibrose ou une cirrhose hépatique. Il est donc important de savoir à quel moment adapter la posologie. Dans le cas où le dosage des transaminases persiste entre 1,5 et 3 fois la normale, il est conseillé de réduire la posologie de moitié avec une surveillance mensuelle. Et si le dosage dépasse 3 fois la normale, il faut suspendre le traitement et faire une surveillance tous les 15 jours. Dans les deux cas une réévaluation spécialisée est nécessaire. Les facteurs associés à une fibrose hépatique sous méthotrexate sont la consommation d'alcool, le diabète, l'obésité et les hépatopathies auto-immunes (31).

Les contre-indications absolues à la prise de Méthotrexate sont (30) :

- maladie rénale sévère
- atteinte hépatique sévère
- grossesse et allaitement
- association avec le vaccin de la fièvre jaune
- association avec le triméthoprim à dose curative (seul ou avec le sulfaméthoxazole) (elle est autorisée si le triméthoprim est administré à dose préventive)
- association avec l'acide acétylsalicylique (à forte dose)
- association avec le phénylbutazone
- allergie au méthotrexate ou à un excipient

Azathioprine (IMUREL®)

L'azathioprine (AZA) (29) est un agent immunosuppresseur analogue des bases puriques. Il se dissocie dans l'organisme en nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine.

Ce dernier inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux et empêche ainsi la prolifération des cellules impliquées dans la réponse immune.

Les contre-indications absolues à la prise d'azathioprine sont (32) :

- hypersensibilité à l'azathioprine ou à l'un des composants du médicament
- allaitement
- association avec le vaccin de la fièvre jaune
- association avec l'allopurinol (risque d'aplasie médullaire)
- association avec une autre thérapie myélotoxique

L'azathioprine est hématotoxique, hépatotoxique et des réactions immuno-allergiques peuvent survenir. Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment une leucopénie, plus rarement une thrombopénie et/ou anémie (voir le tableau des EI en *annexe 8*) (32). Les nausées sont fréquentes en début de traitement, il est conseillé de prendre les comprimés en fin de repas (29). Une surveillance biologique est recommandée, avec un hémogramme hebdomadaire les huit premières semaines de traitement, puis tous les trois mois. Concernant l'effet immunosuppresseur induit, les patients doivent savoir prendre contact avec leur médecin traitant au moindre doute infectieux. L'ensemble des effets indésirables est dose-dépendant et réversible avec l'arrêt du traitement (32).

Un terrain génétique particulier (déficit en thiopurine s-méthyltransférase) peut entraîner une aplasie médullaire même avec de faibles doses du médicament (33). Ce déficit peut être recherché par l'étude du polymorphisme de ce gène.

Mycophénolate Mofétil (CELLCEPT®)

Le mycophénolate mofétil (MMF) (29) est un agent immunosuppresseur. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T et B (par inhibition de la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine).

Les contre-indications absolues au mycophénolate mofétil sont (34) :

- hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou à l'un des excipients
- grossesse
- allaitement

Cette molécule, souvent bien tolérée, est aussi pourvoyeuse d'effets indésirables (tableau des EI en *annexe 9*) (34), dont certains sont potentialisés par l'association avec les autres traitements immunosuppresseurs habituellement associés (ex : corticoïdes). Les plus fréquents (29) sont les troubles hématologiques (neutropénie, anémie), digestifs (nausée, vomissement, diarrhée) et infectieux. L'immunosuppression causée par le traitement entraîne un risque infectieux (infections opportunistes), mais également de néoplasie chez les patients greffés (surtout lymphomes et tumeurs cutanées). Les patients doivent donc être sensibilisés à ces risques et être éduqués sur les signes devant les mener à consulter leur médecin traitant rapidement (34).

Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Le cyclophosphamide (CP) est un agent alkylant antinéoplasique et immunosuppresseur (29). Il agit par inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Sa demi-vie est de 4 à 7 heures.

Il s'agit d'un médicament réservé au traitement d'attaque des vascularites et collagénoses graves en contexte hospitalier. Le CP est clairement mutagène et favorise les cancers secondaires.

Les contre-indications absolues au cyclophosphamide sont (35) :

- association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- insuffisance médullaire sévère
- infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante
- infection sévère évolutive
- allergie connue au cyclophosphamide ou à un excipient
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- grossesse
- allaitement

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Le cyclophosphamide est surtout connu pour ses toxicités hématologiques (cytopénies), néoplasiques (myélodysplasie, leucémie secondaire, cancer vésical) et urologiques avec notamment la survenue de cystites hémorragiques (tableau des EI en *annexe 10*).

Il existe également un risque de ménopause précoce qui est dose et âge dépendant (36).

L'étude prospective de G. Le Guenno et all. de 2011 (37) fait un rapport sur les facteurs de risque des cancers de vessie dans une cohorte de 805 patients traités par cyclophosphamide pour des vascularites nécrosantes sur en moyenne 5 ans. Cette étude retrouve un Hazard Ratio à 5 pour le cancer de vessie chez les patients traités par cyclophosphamide. Les facteurs de risque favorisant retrouvés dans l'étude sont l'administration orale, une forte dose cumulée, le tabagisme et un antécédent personnel de cystite hémorragique. Chez les patients à risque, il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise de Mesna (agent cytoprotecteur) à titre préventif. Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de rechercher une éventuelle hématurie microscopique.

Un patient qui aura reçu un traitement au long cours de cyclophosphamide devra avoir une surveillance à vie régulière avec un dépistage du cancer de la vessie (35).

2.2.3. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL ®) (38) est un antipaludéen de synthèse. Il agit principalement en inhibant l'activation des récepteurs Toll-Like (TLR) 7 et 9. Il est principalement indiqué dans le traitement du lupus érythémateux systémique. Sa demi-vie est de 40 à 70 heures.

Parmi les effets indésirables (voir le tableau des EI en *annexe 11*), bien que rare (0,1 à 0,7%), la rétinopathie est le plus redouté par les professionnels de santé. Celle-ci peut mener exceptionnellement à une maculopathie irréversible et à la cécité. On retrouve plus fréquemment des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et parfois de diarrhée.

Un article de H. J. Ding et all de 2016 (39) fait un état des lieux sur la toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine et rappelle que les facteurs de risque sont une dose journalière supérieure à 400mg (6,5 mg/kg/j), une dose cumulée supérieure à 1000g, une durée de traitement de plus de cinq ans, l'obésité, un âge de plus de 60 ans et une pathologie rétinienne préexistante (liste non exhaustive car encore incertaine).

Des recommandations sont mises à jour régulièrement par l'*American Academy of Ophthalmology* (40) et le *Royal College of Ophthalmologists* (41). Ainsi, la posologie journalière recommandée a été revue récemment à la baisse (5 mg/kg/jour). Chez un patient sans facteur de risque particulier, un suivi ophtalmologique peut être effectué une fois par an. Il fait appel au champs visuel, au fond d'œil, à la tomographie par cohérence optique ou à l'électrorétinogramme multifocal. Si une perturbation visuelle est découverte, il faudra arrêter immédiatement le traitement et un suivi rapproché sera mis en place. Des modifications rétinienne peuvent avoir lieu même après l'arrêt du traitement (8).

La surveillance des fonctions hépatiques et rénales est également primordiale.

Les contre-indications absolues à un traitement par hydroxychloroquine sont (38) :

- rétinopathies
- hypersensibilité à la chloroquine, l'hydroxychloroquine ou à un excipient
- allaitement
- enfant de moins de 6 ans (forme pharmaceutique non adaptée)

2.2.4. Thérapies ciblées (anti-TNF alpha/rituximab/tocilizumab)

Les thérapies ciblées présentées sont celles couramment utilisées pour le traitement des maladies systémiques.

Rituximab (MABTHERA®)

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique (humain/murin) anti-CD20. Le CD20 est une protéine transmembranaire exprimée par les lymphocytes B. Le rituximab provoque une déplétion en lymphocytes B complète et prolongée de 6 à 12 mois. Il existe uniquement sous forme intraveineuse.

Une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques avant chaque perfusion est systématique (29). Une cure de rituximab se fait en 4 perfusions à une semaine d'intervalle (375 mg/m²) ou en 2 perfusions de 1 gramme à deux semaines d'intervalle.

Les contre-indications absolues au traitement par Rituximab sont (42) :

- hypersensibilité au rituximab, aux protéines d'origine murine ou à un excipient
- infection sévère évolutive
- déficit immunitaire sévère
- insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Les effets indésirables sont majoritairement hématologiques (maladie sérique, neutropénie retardée), des complications infectieuses et des réactions d'hypersensibilité immédiate à la perfusion (voir tableau des EI en *annexe 12*) (42). Une hépatite B latente peut se réactiver sous rituximab. Cette infection doit être recherchée avant la mise en place du traitement.

Une surveillance biologique avec notamment un hémogramme régulier et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement pour un dépistage précoce d'une neutropénie est recommandée.

Dans la surveillance, un examen neurologique régulier par le médecin traitant ou tout spécialiste prescrivant le rituximab est recommandé pour dépister une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (qui reste exceptionnelle) (43). Après chaque perfusion, le patient reçoit une carte de surveillance (42).

Tocilizumab (ROACTEMRA®)

Le Tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs sériques et membranaires de l'Interleukine 6 humaine (cytokine pro-inflammatoire). Il existe sous forme intraveineuse et sous-cutanée (29).

Les contre-indications absolues à un traitement par Tocilizumab sont (44) :

- hypersensibilité au Tocilizumab ou à un des excipients
- infection sévère active ou latente

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires, la neutropénie, les céphalées, la rhinopharyngite, l'hypertension et l'augmentation des ALAT (tableau des EI en *annexe 13*) (44). Les affections les plus graves dues au

tocilizumab sont les infections sévères (particulièrement la diverticulite et ses complications) et une réaction d'hypersensibilité (29).

Sous tocilizumab, la réponse inflammatoire est sévèrement diminuée. En particulier, la production de Protéine C Réactive (CRP) est fortement inhibée. Il existe un risque important de retard au diagnostic d'infection grave.

Une surveillance biologique particulière est mise en place avec à 4-8 semaines un contrôle des lipides, des transaminases, de la numération formule sanguine et des plaquettes. Le contrôle des transaminases se fait toutes les 4-8 semaines pendant 6 mois puis toutes les 12 semaines. Le traitement doit être arrêté en cas de taux dépassant 3 à 5 fois la normale (44).

Le patient doit impérativement être informé de tous les signes qui doivent le mener à consulter son médecin. Une asthénie intense peut être le seul témoin d'une infection grave. Les patients traités par Tocilizumab reçoivent tous une carte de surveillance.

Anti-TNF alpha : infliximab (REMICADE®) et adalimumab (HUMIRA®)

L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique (humain/murin) de type IgG1 (29). Il agit contre le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF alpha) qui est un médiateur de l'inflammation et qui module les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Il est administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier. L'administration est suivie d'une surveillance d'une à deux heures car un des effets indésirables fréquents, avec les infections virales et de l'appareil respiratoire, est la réaction d'hypersensibilité aiguë (tableau des effets indésirables en *annexe 14*) (45). Le rythme d'administration est progressif suivant le modèle : J0, J14, J42 puis tous les deux mois.

L'adalimumab (ADA) est un anticorps monoclonal humain recombinant qui agit, comme l'infliximab, contre le TNF alpha. L'administration se fait par injection sous-cutanée toutes les deux semaines (possible auto-injection) et sa demi-vie est d'environ 14 jours (29). Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections, les réactions au site d'injection, les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques (tableau des effets indésirables en *annexe 15*) (46).

Les contre-indications absolues aux traitements par infliximab et adalimumab sont (45-46) :

- hypersensibilité à la substance active, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients
- patient atteint de tuberculose, autre infection sévère (sepsis, abcès) ou opportuniste
- insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV du NYHA)

Avant de débiter un traitement par infliximab ou adalimumab, il est important de rechercher une tuberculose active ou inactive avec une intradermo-réaction (ou un test Quantiferon) et une radiographie pulmonaire systématique. Le traitement n'est pas instauré tant qu'une infection évolutive ou latente est incontrôlée (47).

Les patients doivent être avertis du risque d'infection sévère (sepsis), opportuniste (comme la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose) ou de réactivation (tuberculose, VHB). Le moindre signe infectieux (fièvre, frissons, asthénie, toux...) doit motiver un avis médical rapidement. En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste, l'anti-TNF alpha doit être suspendu et un traitement antibiotique est impérativement débuté. Selon la clinique, le patient peut éventuellement nécessiter d'une hospitalisation en urgence. La réintroduction de l'anti-TNF alpha se fera sous étroite surveillance (47).

L'étude de cohorte menée en avril 2018 par M.P Pauly et all (48) sur un groupe de 8887 patients traités par anti-TNF alpha relevait la nécessité d'un contrôle pré-thérapeutique de la sérologie VHB et d'un traitement prophylactique antiviral pour les patients porteurs d'antigènes Hbs positifs.

Les patients traités par infliximab et adalimumab reçoivent une notice ainsi qu'une carte de signalement.

2.3. Situations complexes

2.3.1. Grossesse/allaitement/contraception

Les recommandations qui ont été retenues dans ce tableau sont celles disponibles sur le site internet du Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) (49).

Tableau 22 : Conduites à tenir concernant les situations de grossesse, allaitement et contraception avec les traitements d'intérêt de l'étude.

Traitements	Grossesse	Allaitement	Contraception
Prednisone, prednisolone, méthyl-prednisolone (19, 20, 21, 49, 50)	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisés - Aucun risque malformatif - Risque très faible décrit de petit poids de naissance et de RCIU si traitement au long cours - Risque exceptionnel d'insuffisance surrénalienne fœtale et néonatale 	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisé - allaitement déconseillé si fortes doses de corticoïdes (>60 mg/j) sur une durée longue (plus d'une semaine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune précaution contraceptive nécessaire sous traitement
Cytotoxiques (30, 31, 32, 34, 35, 49)	<ul style="list-style-type: none"> - MTX, MMF et CP : contre-indiqués pendant la grossesse - AZA : seul cytotoxique autorisé pendant la grossesse, avec surveillance obstétricale et néonatale renforcée (50) 	<ul style="list-style-type: none"> - allaitement contre-indiqué sous MTX, MMF et CP - AZA : allaitement autorisé 	<ul style="list-style-type: none"> - MTX : obligatoire pendant le traitement et pendant un jour après arrêt. Recommandée pendant 3 mois après arrêt. - MMF : obligatoire pendant le traitement et 6 jours après arrêt. Recommandée pendant 3 mois après arrêt. - AZA : conseillée pendant le traitement - CP : obligatoire pendant le traitement et pendant 2 jours après l'arrêt. Recommandée pendant 3 mois après arrêt.
Hydroxy-chloroquine (38, 49)	<ul style="list-style-type: none"> - traitement à maintenir tout au long de la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - allaitement toléré selon le CRAT (contre-indiqué selon les RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune précaution contraceptive nécessaire sous traitement

<p>Thérapies ciblées (42, 44, 45, 46, 47, 49)</p>	<p>- RTX : déconseillé pendant la grossesse (50)</p> <p>- TCZ : non recommandé pendant la grossesse par manque de données (51)</p> <p>- IFX et ADA : seulement en cas de réelle nécessité (l'enfant sera considéré comme immunodéprimé pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection, vie fœtale comprise)</p> <p>- Certolizumab (CIMZIA®) : seule thérapie ciblée ayant l'AMM dans la grossesse (52)</p>	<p>- RTX : allaitement contre-indiqué en cours de traitement et pendant 12 mois après l'arrêt</p> <p>- TCZ : allaitement non recommandé</p> <p>- IFX et ADA : allaitement autorisé</p>	<p>- RTX : obligatoire lors du traitement et pendant 12 mois après l'arrêt</p> <p>- TCZ : obligatoire lors du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt</p> <p>- IFX : recommandée lors du traitement et pendant 6 mois après l'arrêt</p> <p>- ADA : recommandée lors du traitement et pendant 5 mois après l'arrêt</p>
---	--	--	--

2.3.2. Voyage

Des conseils ont été pris auprès du service de Conseils au voyageur du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse (Dr Naneix-Laroche Véronique).

Lorsqu'un patient traité pour une maladie systémique vient consulter son médecin traitant pour lui demander des conseils avant de partir en voyage, il y a des points essentiels à aborder concernant la thérapeutique.

En fonction du mode d'administration du traitement, il faudra se renseigner sur la température et le mode de conservation de celui-ci (par exemple le MTX se conserve à moins de 25°C) (31, 53). Dans ce cas, on conseille de remettre les produits injectables, qui sont le plus souvent à conserver au frais, au personnel de bord lors du voyage.

Le voyageur doit être en possession d'un courrier médical expliquant la nécessité de son traitement, le mode de conservation nécessaire et une ordonnance avec les noms des molécules en Dénomination Commune Internationale. Dans le cas d'un traitement par voie orale, il est conseillé de prendre plus que la quantité de traitement

nécessaire à la période de voyage et de le disperser dans les différents bagages, en prévention d'une perte ou d'un vol (53).

Les traitements d'intérêt de notre étude sont tous, mis à part l'hydroxychloroquine, des immunosuppresseurs. Le patient devra par conséquent suivre des règles d'hygiène strictes et prendre des précautions alimentaires. Il est notamment conseillé de partir avec des comprimés pour stériliser l'eau, du savon, de la solution hydro-alcoolique, de l'Azythromycine en cas de diarrhée et de l'Amoxicilline-acide clavulanique en cas de plaie cutanée (43, 47).

La posologie de la prophylaxie antipaludéenne et les gestes de protection antimoustique sont inchangés chez ces voyageurs.

Avant le départ, il est important de vérifier que les vaccins obligatoires sont à jour. Concernant le vaccin contre la fièvre jaune, il faudra anticiper plusieurs mois à l'avance la vaccination à faire pour le voyage. En effet, un délai de suspension thérapeutique avant et après injection sera nécessaire (allant de 3 à 6 mois selon les molécules en cours) (54). L'avis du spécialiste est donc recommandé. Pour certaines molécules, comme le Rituximab, il est conseillé de vérifier les sérologies VHA et VHB avant le départ et de faire les vaccinations ou rappels nécessaires en fonction.

Si le traitement est administré par perfusion ou injection, il est possible de consulter le médecin spécialiste référent pour voir s'il est envisageable de décaler exceptionnellement une prise de traitement pour plus de confort et de praticité (43, 47).

En cas de dernière nécessité ou de voyage d'une durée supérieure à 3 mois, il est possible de faire appel à la « Valise Diplomatique » au consulat ou à l'ambassade de France du pays. Celle-ci permet l'envoi rapide de thérapeutiques de la France vers le pays concerné. Il est donc conseillé de se renseigner sur l'adresse et les numéros à contacter concernant ces administrations avant le départ (53).

2.3.3. Chirurgie/soins dentaires

Lorsqu'un patient traité pour une maladie systémique va avoir une chirurgie, on peut distinguer deux grandes situations.

Les situations simples et codifiées qui sont par exemple les chirurgies programmées sans risque infectieux important. Une étude américaine de 2017 mettant en collaboration des rhumatologues et des orthopédistes a élaboré sept recommandations pour la conduite à tenir lors des chirurgies de prothèses totales de hanche ou de genou programmées. Ces recommandations prennent en compte la pathologie, sa sévérité et le type de traitement en cours (55).

Les situations compliquées comprennent notamment les chirurgies programmées sous cyclophosphamide qui nécessitent trois mois d'arrêt avant l'intervention (35). On peut également citer les chirurgies non programmées (d'urgence) pour lesquelles il faudra avant tout prévenir le risque infectieux (antibioprophylaxie) et voir avec un spécialiste pour la conduite à tenir en fonction de chaque molécule.

Concernant les soins dentaires, la plupart du temps il y a un maintien de la thérapeutique en cours avec un renforcement des soins d'hygiène bucco-dentaire sans antibioprophylaxie systématique. Si une chirurgie dentaire présente un risque septique particulièrement important, une suspension pourra être envisagée selon l'agent actif (31).

Il est possible de recueillir des informations détaillées actualisées sur la conduite à tenir lors de chirurgies ou de soins dentaires en fonction des médicaments sur les fiches pratiques du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) (56).

2.3.4. Vaccination

Des conseils ont été pris auprès du Centre de Vaccination du CHU de Toulouse (Dr Naneix-Laroche Véronique). Une synthèse des recommandations vaccinales en fonction des thérapeutiques d'intérêt est disponible dans le tableau 23 (page 38).

Il est important de rappeler que pour les patients sous traitement immunosuppresseur, à partir de 25 ans le rappel du vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite doit être fait tous les 10 ans.

Le vaccin antigrippal doit être fait tous les ans. Le vaccin anti-pneumococcique consiste en une injection de Prevenar 13® suivi deux mois plus tard d'une injection de Pneumo23®. Le rappel anti-pneumococcique par une injection de Pneumo23® doit être fait à cinq ans et la poursuite de rappels au-delà est encore discutée

(risque d'hyporéactivité et de mauvaise tolérance au rappel opposé au risque infectieux de l'immunodépression) (57).

Tableau 23 : Recommandations vaccinales pour les traitements d'intérêt de l'étude.

Traitements	Recommandations
Corticoïdes (19, 20, 21, 54)	- Vaccins vivants atténués déconseillés au-delà de 10 mg/j depuis plus de 15 jours. - Conseil de respecter le calendrier vaccinal. - Conseil de faire les vaccins grippaux, Haemophilus influenza de type b et pneumococcique.
Cytotoxiques (MTX, CP, AZAT, MMF) (30, 32, 34, 35, 54)	- Conseil de respecter le calendrier vaccinal. - Conseil de faire les vaccins grippaux, Haemophilus influenza b et pneumococcique. - Les vaccins vivants atténués sont déconseillés. - Contre-indication absolue du vaccin de la fièvre jaune.
Hydroxychloroquine (38)	Aucune recommandation particulière
Biothérapies (RTX, TCZ, ADA, IFX) (42, 44, 45, 46, 54)	- Le respect du calendrier vaccinal est recommandé. - Les vaccins grippaux, Haemophilus influenza b et pneumococcique sont conseillés avant de débuter le traitement. - Tout vaccin doit être effectué au moins 4 semaines avant une dose du traitement pour une efficacité maximale. - Les vaccins vivants ne sont pas recommandés.

De plus, avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur, il est conseillé :

- de vacciner les patients voyageurs ou originaires d'un pays endémique de la fièvre jaune. Au bout de 10 ans, il faudra doser le taux d'anticorps neutralisant pour voir si une nouvelle vaccination est nécessaire.
- de vérifier le statut sérologique pour l'Ebstein-Barr Virus, le cytomégalovirus, la varicelle, la rougeole, les oreillons, la rubéole et de faire un Quantiferon.
- de sensibiliser l'entourage du patient à la vaccination, car ce sont eux la vraie barrière contre la contagion.

2.4. Observance

L'observance est un facteur important d'un bon contrôle thérapeutique de l'évolution de la pathologie, notamment chronique.

Une étude avec revue de la littérature de Rafii F. et all en 2014 (58) a élaboré une définition de l'observance qui est : un processus de soin intentionnel et responsable en duo, dans lequel le patient et les professionnels de santé font des efforts pour obtenir mutuellement des objectifs de santé divers en collaboration. La revue visait également à définir des facteurs de bonne observance thérapeutique. Les éléments favorables à une bonne observance retrouvés ont été une bonne obéissance du patient, une habilité et une persévérance à appliquer les conseils médicaux, la flexibilité, la responsabilité, la collaboration et la participation.

L'étude de N. Costedoat-Chalumeau et all de 2013 rapporte que l'adhérence au traitement est mauvaise chez les patients atteints d'une maladie chronique et chute après seulement 6 mois de traitement. Chez les patients atteints de LES, la non-observance varie de 3 à 76% selon les études (la majorité retrouvant un résultat autour de 25-30%) (59).

Une autre étude de 2016 de Michetti J. et all (60) a étudié la relation entre une mauvaise adhérence et les croyances sur les thérapeutiques chez 7197 patients traités pour une maladie auto-immune. Cette étude met en avant l'impact positif sur l'observance de l'avancée en âge, de la croyance en la nécessité d'un meilleur traitement et de la thérapie par anti-TNF alpha. Elle met également en avant l'importance de la perception de la maladie dans l'adhérence thérapeutique.

2.5. Synthèse sur le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'une maladie systémique

Un médecin généraliste est formé à travailler avec l'incertitude diagnostique, à l'exclusion des pathologies graves et à la maîtrise les pathologies les plus fréquentes. En 2013, la UK Strategy for Rare Disease (61) mettait en avant les besoins d'une meilleure coordination des soins, d'une amélioration diagnostique en termes de temps et de qualité dans la prise en charge des maladies rares.

Le médecin généraliste a un rôle autant d'accompagnant que de soignant pour les patients atteints de maladie systémique. Il doit encourager la bonne observance et se rendre disponible pour tout conseil ou information. Son rôle dans la prévention des effets indésirables thérapeutiques est primordial.

Une connaissance des complications clinico-biologiques de la pathologie du patient aide à distinguer une évolutivité de la pathologie d'un effet indésirable d'un traitement.

Concernant le patient sous corticothérapie au long cours, il est important de penser au risque d'ostéoporose secondaire ainsi qu'au risque cardio-vasculaire à chaque consultation de renouvellement ou de suivi biologique. Les populations à haut risque cardio-vasculaire sous prednisone (ou équivalents) sont notamment les patients lupiques (augmentation significative du score de Framingham) (62) et ceux atteints d'une vascularite à ANCA (infarctus du myocarde, coronaropathie) (63).

Les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs sont plus exposés aux infections (opportunistes, bactériennes, virales, parasitaires). Chez ces patients immunodéprimés, il est du rôle du médecin généraliste de vérifier le bon suivi du schéma vaccinal. Concernant le Virus Varicelle Zona (VZV), en cas d'absence de contact antérieur avec le virus, la meilleure conduite à tenir reste de vacciner contre le VZV avant l'initiation du traitement immunosuppresseur. Si le vaccin n'a pas été fait avant, il est important de donner les conseils appropriés d'éviction et de consultation pour avis médical. Une vaccination par le vaccin vivant est envisageable sous traitement mais à discuter avec le spécialiste. La solution préférable est le vaccin non vivant mais il n'est pas disponible en France (64).

Dans un but préventif, le médecin généraliste doit être sensibilisé au risque de pneumocystose. Une revue de la littérature de 2016 menée par L.J. Avino et al indique que les patients sous traitement immunodépresseur principalement à risque sont ceux ayant une immunodépression primaire associée, une dénutrition protéique sévère, recevant un traitement cytotoxique ou immunosuppresseur pour le traitement d'une collagénose ou vascularite ou à partir 20 mg de prednisone (ou équivalent) pendant plus d'un mois (65). En pratique, on retiendra que les patients à risque sont ceux sous corticothérapie associée à du cyclophosphamide ou du rituximab pour une GPA et ceux sous corticothérapie associée à un autre immunosuppresseur avec une atteinte pulmonaire fibrosante. Le rôle du médecin généraliste sera également de dépister les signes cliniques de pneumocystose qui sont la fièvre, la dyspnée et la toux sèche. Devant le risque de retard diagnostic, il est

important d'encourager le patient à une bonne observance du traitement préventif prescrit par le spécialiste.

Chaque molécule entraîne des risques infectieux spécifiques qui ont été décrits précédemment pour chacune d'elle. Les conduites à tenir détaillées pour les thérapies ciblées (Anti-TNF alpha, Rituximab et Tocilizumab) et le méthotrexate sont sur le site du Club Rhumatismes et Inflammations (56).

Enfin, si un patient atteint d'une maladie systémique vient au cabinet de son médecin généraliste avec un nouveau symptôme, il faudra que celui-ci se demande :

- Est-il lié à la maladie dont le patient est atteint ?
- Est-il lié à un effet indésirable d'un traitement ?
- Est-il lié à une infection ?
- Est-ce un symptôme d'une autre maladie ?

2.6. Développement Professionnel Continu (DPC)

Tout médecin a une obligation déontologique d'entretenir, de perfectionner ses connaissances et de prendre des dispositions pour participer à des actions de formation continue depuis la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) de 2009 effective depuis le 1^{er} janvier 2013 (5, 66).

Pour maintenir leurs connaissances à jour, les médecins généralistes ont de nombreuses sources d'information disponibles. On peut citer l'abonnement annuel à des revues médicales comme par exemple la revue Prescrire qui contient, sur les trois dernières années, environ une trentaine d'articles référençant les pathologies et/ou les molécules thérapeutiques citées dans ce travail de recherche (67).

Des travaux de thèses ont déjà abordé la problématique de la place du généraliste dans la prise en charge des maladies systémiques comme F. Kin-Siong dans le Lupus Érythémateux Systémique (68).

Des grands sites de référence peuvent être consultés facilement comme celui de la Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoire rares (Fai2r), du CRI (56), du CRAT (49), d'Orphanet et de la Société Nationale Française de Médecine

Interne (SNFMI). Il existe également des sites contenant des informations pour les patients.

Par ailleurs, aucun des 130 Diplômes Universitaires ou Diplômes Interuniversitaires proposés par la faculté de Médecine de Rangueil à Toulouse ne propose de formation sur les maladies systémiques ou auto-immunes pour les médecins généralistes (6). Néanmoins à Toulouse, au Centre Hospitalo-Universitaire de Rangueil, des journées de formation appelées « Forum de Rangueil » à thématiques variables sont proposées à l'intention des médecins généralistes et spécialistes. Sur toutes les archives consultables sur le site du Département Universitaire de Développement Professionnel Continu, 1,6% des thèmes pour les médecins généralistes abordent les maladies systémiques et/ou leurs thérapeutiques depuis 2005 (6).

3. Matériels et Méthodes

Nous avons élaboré un questionnaire (*annexe 16*) de 18 questions à destination des médecins généralistes de la région Occitanie ouest concernant les maladies systémiques les moins rares nécessitant des thérapies lourdes (LES, Sclérodémie Systémique, Dermatomyosite, Maladie de Behçet, Artérite à cellules géantes, Vascularites à ANCA et Sarcoïdose). Toutes les questions étaient à réponse fermée (unique ou multiple) pour permettre une évaluation quantitative des résultats à l'exception de la dernière qui ouvrait aux commentaires. Les quatre premières questions permettaient de définir l'échantillon de notre étude (sexe, âge, milieu d'exercice et patientèle). Les onze questions suivantes ont été construites de manière à cibler les besoins en formation du généraliste sur les principaux médicaments ou situations cliniques pour lesquels il peut être sollicité par son patient aux différentes étapes de son parcours de soin (instauration, renouvellement, suivi biologique, modification thérapeutique, situations particulières, effets indésirables et observance). Les trois dernières questions servaient à avoir des informations sur la manière actuelle dont ils s'informent, leurs souhaits de formation ou d'information et les moyens éventuels à mettre en œuvre.

Le questionnaire a été construit via la plateforme Google Form. Pour le recueil des coordonnées medimail, 733 dossiers de patients suivis dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse ont été analysés, pour en retirer 555 noms de médecins généralistes et 431 adresses mail. Le 2 novembre 2018, un premier envoi de 431 mails via medimail a été fait. Chaque mail contenait le lien vers le questionnaire et était précédé d'un message d'introduction par le Professeur L. Sailler présentant le travail de recherche (*annexe 17*). Dans les suites de l'envoi, 4 mails sont revenus non attribués et un mail a été adressé par erreur à un spécialiste. Sur les 426 mails considérés comme reçus et bien adressés, nous avons eu 69 réponses avant la relance qui a eu lieu le 6 décembre 2018. Le recueil fut clôturé le 06 janvier 2019 avec 31 nouvelles réponses. Un total de 100 réponses a donc été recueilli, soit une participation de 23,5%.

4. Résultats

4.1. Participants

Notre échantillon de 100 médecins généralistes comprend 49% de femmes et 51% d'hommes. La médiane d'âge est de 52,5 ans (Q1 : 42 ans - Q3 : 58 ans). Concernant la forme d'activité, 11% des répondeurs exercent en zone rurale, 49% en zone semi-rurale et 40% en zone urbaine.

Dans notre échantillon, 46% des médecins répondeurs ont ou ont eu dans leur patientèle entre 1 et 5 patients atteints d'une des maladies systémiques d'intérêt de notre étude, 53% en comptent plus de 5 et 1% déclare ne pas en avoir.

4.2. Situations cliniques dans le parcours de soin

L'analyse des réponses montre que les médecins ayant répondu éprouvent des difficultés dans les domaines suivants (*voir les détails dans les tableaux 24, 25 et 26*) :

- Conseil à l'initiation du traitement (75,8 %)
- Suivi biologique du traitement (46,5 %)
- Conseil lors du renouvellement du traitement (26,3%)

Tableau 24 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes pour conseiller un patient lors de l'initiation d'un traitement d'une maladie systémique.

Difficultés pour conseiller le patient lors de l'initiation du traitement ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 24,2
Oui	Total : 75,8
	Biothérapies : 92
	Cytotoxiques : 78,7
	Hydroxychloroquine : 49,3
	Corticothérapie : 9,3

Tableau 25 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes pour conseiller un patient lors du renouvellement d'un traitement d'une maladie systémique.

Difficultés pour conseiller le patient lors du renouvellement du traitement ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 73,7
Oui	Total : 26,3
	Biothérapies : 80,8
	Cytotoxiques : 53,8
	Hydroxychloroquine : 46,2
	Corticothérapie : 19,2

Tableau 26 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans le suivi biologique d'un traitement d'une maladie systémique.

Difficultés pour le suivi biologique du traitement ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 53,5
Oui	Total : 46,5
	Biothérapies : 91,3
	Cytotoxiques : 84,8
	Hydroxychloroquine : 28,3
	Corticothérapie : 4,3

En détaillant pour chaque thérapeutique, les médecins généralistes répondent avoir des difficultés pour (*voir les détails dans les tableaux 27, 28, 29 et 30*) :

- dans le conseil, la prévention et le dépistage des effets indésirables des thérapies ciblées ou biothérapies (81,8%)
- dans le conseil, la prévention et le dépistage des effets indésirables des traitements cytotoxiques (77,8%)

- dans le conseil, la prévention et le dépistage des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (37,4%)
- dans le conseil, la prévention et le dépistage des effets indésirables des corticoïdes (26,3%)
- dans la gestion des effets indésirables des corticoïdes (21,1%)

Tableau 27 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans la prévention et la gestion des effets indésirables de la corticothérapie.

	Difficultés dans la prévention des effets indésirables des corticoïdes (%) ?	Difficultés dans la gestion des effets indésirables des corticoïdes (%) ?
Non	Total : 73,7	Total : 78,8
Oui	Total : 26,3	Total : 21,1
	- Ostéoporose : 73,1	- Ostéoporose : 66,7
	- Insuffisance surrénalienne : 61,5	- Insuffisance surrénalienne : 71,4
	- Toxicité neuropsychique : 46,2	- Toxicité neuropsychique : 52,4
	- Myopathie : 34,6	- Myopathie : 38,1
	- Diabète secondaire : 30,8	- Lipodystrophie : 42,9
	- Lipodystrophie : 30,8	- Toxicité cutanée : 28,6
	- Toxicité cutanée : 30,8	- Infection : 14,3
	- Infection : 26,9	- Cardiotoxicité : 14,3
	- Cardiotoxicité : 23,1	- Toxicité digestive : 14,3
	- Toxicité digestive : 15,4	

Tableau 28 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans la prévention, le dépistage et le conseil sur les effets indésirables des traitements cytotoxiques (Méthotrexate /Cyclophosphamide /Mycophénolate mofétil /azathioprine).

Difficultés à prévenir/dépister/conseiller sur les effets indésirables des traitements cytotoxiques ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 22,2
Oui	Total : 77,8
	Hématotoxicité : 61
	Cancer secondaire : 59,7
	Gonadotoxicité : 53,2
	Hépatotoxicité : 45,5
	Infection aiguë : 41,6
	Autre : 13

Tableau 29 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans la prévention, le dépistage et le conseil sur les effets indésirables de l'hydroxychloroquine.

Difficultés à prévenir/dépister/conseiller sur les effets indésirables de l'hydroxychloroquine ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 62,6
Oui	Total : 37,4
	Toxicité neuropsychique : 59,5
	Toxicité cutanée : 56,8
	Toxicité ORL : 54,1
	Toxicité digestive : 51,4
	Rétinopathie : 48,6

Tableau 30 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans la prévention, le dépistage et le conseil sur les effets indésirables des biothérapies.

Difficultés à prévenir/dépister/conseiller sur les effets indésirables des biothérapies ?	Détail des réponses (%)
Non	Total : 18,2
Oui	Total : 81,8
	Syndrome démyélinisant : 67,9
	Cardiotoxicité : 66,7
	Hématotoxicité : 64,2
	Hépatotoxicité : 53,1
	Infection aiguë : 43,2
	Allergie : 43,2

Lors d'une situation de modification thérapeutique ou de contre-indication, les médecins généralistes rapportent majoritairement des difficultés lors de la vaccination (56,6%), de grossesse ou d'allaitement (51,1%) (*voir tableau 31*). Quatorze pour cent des réponders déclarent ne jamais avoir rencontré de difficulté lors des situations proposées.

Concernant l'observance, les médecins généralistes sont plus en difficulté dans l'évaluation que dans l'aide à l'amélioration de celle-ci (*voir tableau 32*).

Tableau 31 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans les situations de contre-indication ou de modification thérapeutique d'une maladie systémique.

Situations de contre-indication ou de modification thérapeutique	Médecins généralistes ayant déjà été en difficulté (%)
Vaccination	56,6
Grossesse/allaitement	51,1
Chirurgie/soins dentaires	44,4
Infection aiguë	43,4
Voyage	41,4
Contraception	34,3

Tableau 32 : Évaluation des difficultés des médecins généralistes dans l'évaluation et l'aide à l'observance d'un patient atteint d'une maladie systémique.

	Difficultés à évaluer l'observance du patient (%) ?	Difficultés pour aider à l'observance du patient (%) ?
Oui	49,5	39,4
Non	50,5	60,6

4.3. Les moyens de formation actuels et souhaités

Actuellement, les moyens d'accès à l'information principalement utilisés par les médecins généralistes répondants sont principalement l'appel au spécialiste (92,9%) et les sites internet de référence (64,6%). Ces deux moyens devancent la littérature (33,3%), les courriers du spécialiste (26,3%) et la formation médicale continue (23,2%). Dans les réponses libres, on retrouvait la revue Prescrire (1%), DocToCoc sur Twitter (1%) et l'appel à un autre médecin généraliste (1%) (*Voir figure 3 annexe 18*).

Concernant la formation, 86% des répondants souhaitent être plus formés à la prise en charge ambulatoire des maladies systémiques/auto-immunes. Parmi eux, 76,7% veulent une formation concernant les connaissances des maladies systémiques et leurs complications et 93% sur la prise en charge thérapeutique et les effets indésirables des traitements.

Nous avons également questionné sur le mode de formation via lequel les médecins généralistes préféreraient être formés. La tendance est principalement allée vers les fiches sur internet (73,3%), la formation médicale continue (62,8%) et la rencontre avec le spécialiste (43%).

Les autres modes de formation proposés étaient les réunions scientifiques dédiées (24,4%), les fiches papier (18,6%), la littérature (8,1%) et le Diplôme Universitaire (7%) (*Voir figure 4 annexe 19*).

Parmi les 14% de répondants qui ne sont pas en demande de formation, 64,3% préfèrent être informés par les personnes de référence à contacter ou les réseaux locaux.

4.4. Les commentaires

La dernière question donnait la possibilité aux médecins généralistes de laisser un commentaire. Nous en avons reçu 14 (*voir les commentaires en annexe 20*).

Dans l'ensemble, on remarque un avis favorable à cette étude et un remerciement de l'intérêt porté au ressenti des médecins généralistes en ambulatoire par le Professeur L. Sailler. Plusieurs commentaires évoquent les difficultés de suivi biologique et de manque d'information sur la conduite à tenir lors d'intolérance au traitement en cas de spécialiste injoignable (arrêt progressif? immédiat?). La problématique de la disponibilité des spécialistes mais plus généralement des difficultés de communication ville-hôpital sont également abordées.

5. Discussion

Les forces de notre étude :

Notre travail porte sur un sujet original et très peu étudié qui est la formation du médecin généraliste concernant des pathologies rares et chroniques telles que les maladies systémiques.

Le peu de formation disponible sur ce sujet à l'intention des médecins généralistes en Occitanie laisse-t-il entendre qu'ils n'en ont pas besoin? Qu'ils n'en ont pas envie? Que celle disponible n'est pas adaptée? Il était intéressant de se renseigner directement auprès de ceux concernés.

De plus, nous nous sommes intéressés aux principales étapes du parcours de soins du patient atteint d'une maladie systémique dans lesquelles le médecin généraliste va avoir un rôle essentiel. Cela a permis de faire un bilan global des difficultés et de cibler très précisément les besoins.

Finalement, notre étude s'inscrit dans une démarche d'amélioration de l'interaction entre ville/hôpital et médecin généraliste/spécialiste qui serait bénéfique à la prise en charge de ces patients.

Les limites de notre étude sont :

Au cours de ce travail, nous avons décidé de nous intéresser aux principales maladies auto-immunes systémiques nécessitant le recours à des thérapeutiques immunologiques majeures, qui sont beaucoup plus rarement rencontrées par les médecins généralistes que les maladies auto-immunes rhumatismales (Polyarthrite Rhumatoïde, Spondylarthrite Ankylosante), digestives (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin) et dermatologiques (Psoriasis). Néanmoins, beaucoup des molécules thérapeutiques sont communes avec celles des maladies systémiques. Les médicaments tels que la Sulfasalazine et le Leflunomide n'ont donc pas été mentionnés dans ce travail car ils interviennent principalement dans la prise en charge des maladies auto-immunes ou inflammatoires rhumatismales.

Un biais de sélection est possible du fait que les médecins généralistes ont été sollicités à partir d'une liste de patients du service de médecine interne du CHU de Toulouse. Néanmoins, il était assez inattendu que parmi les 100 médecins répondants, 53% comptent plus de 5 patients atteints d'une des maladies systémiques d'intérêt. Il n'est donc peut-être pas si rare de croiser ces patients dans un cabinet de médecine générale. Les biais de déclaration et de mémorisation restent également possibles car les consultations avec ces patients sont peu fréquentes.

Notre taux de réponse de 23,5% peut paraître bas. Il est vrai que la période d'envoi du questionnaire correspondant aux vacances scolaire et à une période épidémique hivernale a possiblement limité le nombre de répondant. On peut aussi évoquer un intérêt peut-être moindre pour des maladies et des thérapeutiques qu'ils rencontrent rarement.

Finalement, mis à part les commentaires, nous avons posé des questions fermées aux médecins généralistes. Ils ne pouvaient pas s'exprimer textuellement sur chaque question. Nous avons fait les propositions les plus exhaustives possible pour chacune

des interrogations avec parfois une catégorie « Autre ». Il serait probablement pertinent d'effectuer une étude qualitative pour apporter des informations complémentaires à ce travail.

Les principaux enseignements de notre étude sont :

Concernant la prise en charge thérapeutique des maladies systémiques, on relève que les médecins généralistes se sentent particulièrement à l'aise avec la corticothérapie. Ce fait s'explique probablement par l'ancienneté de la mise sur le marché de ces molécules. Pourtant, l'étude de cohorte de A. Bénard-Laribère et al (22) retrouve une prescription préventive de l'ostéoporose insuffisante et à l'inverse excessive en supplémentation potassique et en inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients sous corticoïdes. Ces résultats sont surtout retrouvés pour des traitements au long cours. Lors d'une corticothérapie, la supplémentation potassique n'est jamais systématique, ni celle de la protection gastrique.

Pour continuer sur les thérapeutiques bien connues des généralistes, rappelons que l'hydroxychloroquine à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis les années 1960 (69). Pourtant, 37,4% des médecins généralistes expriment des difficultés avec les effets indésirables de cette molécule. Il est donc envisageable que les médecins généralistes manquent d'information sur les effets indésirables de la corticothérapie (notamment au long cours) et sur l'hydroxychloroquine.

Sans surprise, les molécules qui posent très largement le plus de difficultés dans la prévention des effets indésirables sont les cytotoxiques et les thérapies ciblées. En effet, ces thérapeutiques sont d'initiation et de suivi spécialisés. Elles sont récentes donc peu connues des médecins généralistes, comme le tocilizumab qui a son AMM en France que depuis fin 2015 (70).

Concernant les situations de modification thérapeutiques, celles qui ressortent comme étant les plus problématiques sont la grossesse, l'allaitement et la vaccination. Ce sont en fait possiblement des situations ambulatoires fréquentes lors du suivi des patients atteints de maladie systémique.

Concernant l'observance, les médecins généralistes rapportent plus de difficultés au dépistage d'une mauvaise observance qu'à l'aide à l'amélioration de celle-ci. Ce point est important car les patients jeunes avec une maladie chronique sont particulièrement à risque de mauvaise observance (59). Il serait donc utile de travailler sur les moyens de dépistage d'une mauvaise observance chez ces patients.

Du point de vue de la formation, nous sommes positivement interpellés par la forte demande et par l'intérêt des généralistes à améliorer leurs connaissances sur le sujet des maladies systémiques. Il est à noter que 86% souhaitent une formation médicale. Seuls 5% des médecins ayant répondu ne souhaitent ni formation ni information supplémentaire. Le manque de formation disponible au sujet des maladies systémiques en Occitanie ne vient donc pas d'un manque de besoin ni d'envie venant des médecins généralistes. Ces résultats discordent avec ceux de la thèse de F. Kin-Siong de 2007 faite à Toulouse (68) dans laquelle les médecins généralistes s'estimaient suffisamment formés sur le Lupus Érythémateux Systémique et ne souhaitaient pas de formation supplémentaire.

Certains commentaires soulignent les problèmes relationnels entre la ville et l'hôpital qui serait trop « CHU-centré ». Il est vrai que ces relations peuvent être parfois difficiles, mais on peut citer l'exemple du service de Médecine Interne du CHU de Toulouse qui a mis en place une filière d'admission directe qui est un succès (71).

Pour répondre à cette demande de formation, les résultats de notre étude montrent un besoin d'interaction interdisciplinaire via des appels, des rencontres, des courriers ou des formations. Une proposition pour répondre aux questions de conduite à tenir sans disponibilité du spécialiste serait d'adjoindre au courrier de consultation ou d'hospitalisation un communiqué d'informations essentielles (effets indésirables, suivi biologiques, conditions de modification thérapeutique ou arrêt immédiat) concernant la thérapeutique initiée au patient. En supplément de ces informations, il serait par exemple bénéfique de faire sur internet des fiches pratiques brèves simplifiées sur chaque thérapeutique d'intérêt avec les conduites à tenir dans les situations les plus fréquentes. Autrement, des interventions dans le cadre de la Formation Médicale Continue à l'intention des médecins généralistes dans la prise en charge des maladies systémiques pourraient être proposées. Grâce à notre étude,

nous avons déjà des idées sur les sujets à aborder concernant les principales étapes du parcours de soins et les thérapeutiques.

Il y a toujours la possibilité d'organiser des rencontres avec les spécialistes ou des réunions d'échange pour discuter de cas ou de thématiques problématiques.

6. Conclusion

Nos résultats démontrent qu'il n'est donc pas si exceptionnel de prendre en charge des patients atteints d'une maladie auto-immune ou systémique en cabinet de médecine générale. Le suivi ambulatoire et le parcours de soin de ces patients sont principalement coordonnés par le médecin généraliste. En l'absence de la bonne formation ou des bonnes informations, suivre et conseiller ces patients peut s'avérer compliqué.

Notre étude démontre un besoin mais également une forte demande de formation de la part des médecins généralistes. Le contenu détaillé de nos résultats pourra permettre d'orienter les éventuels supports de formation qui pourront être proposés ainsi que les sujets privilégiés à approfondir. En effet, il faudra aborder en priorité les conseils à l'initiation du traitement, les traitements cytotoxiques et les thérapies ciblées. Les modifications de prise en charge dans des situations comme la grossesse, l'allaitement et la vaccination pourront être également développées. De même, il serait intéressant de donner des outils ou des clés pour aider au dépistage de la mauvaise observance thérapeutique chez ces patients

De plus, nous faisons l'hypothèse que les médecins généralistes pourraient tirer des bénéfices d'une formation sur la corticothérapie. Une des propositions serait de mettre en place des études de pratique. Celle-ci conviendrait avec la demande globale des médecins généralistes d'interaction avec les spécialistes qui ressort de cette étude.

Finalement, avec les progrès médicaux clinico-thérapeutiques et les difficultés croissantes d'accès aux spécialistes, les médecins généralistes ne vont-ils pas vers une plus grande place dans la prise en charge ambulatoire des maladies systémiques ?

7. Bibliographie

1. Boyer O, Candon S. Maladies auto-immunes, la rupture de tolérance au soi. juill 2018;
2. Données statistiques sur la patientèle des professionnels de santé libéraux [Internet]. 2017. (Assurance Maladie). Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/patientele/patientele-des-medecins.php>
3. Mahr A. Artérite à cellules Géantes - Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-08/pnds_-_arterite_a_cellules_geantes.pdf
4. Enquête : communication médecine de ville-hôpital [Internet]. CHRU Montpellier; Disponible sur: <http://www.chu-montpellier.fr/en/contenu/liste-des-actualites/actualite/Enquete-communication-medecine-de-ville-hopital/>
5. Pierre Louis Bras, Duhamel Gilles. Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins [Internet]. 2008 nov. Report No.: RM2008-124P. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Formation_medicale_continue_et_evaluation_des_pratiques_professionnelles_des_medecins_-_novembre_2008.pdf
6. Département Universitaire de DPC des facultés de médecine de Toulouse [Internet]. Toulouse; [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/index.php/Formations/Inscription.html?mail=DU-DIU>
7. Bouvry D, Nunes H, Soler P, Valeyre D. Sarcôïdose [Internet]. 2007. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=735&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sarcoidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Sarcoidose&title=Sarcoidose&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=735&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sarcoidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Sarcoidose&title=Sarcoidose&search=Disease_Search_Simple)
8. Livre officiel du Collège de Médecine Interne. Med-Line. 2016.
9. AMOURA Zahir. Lupus Erythémateux systémique - Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
10. Hachulla E, Mouthon L. Sclérodémie Systémique - Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf

11. Hachulla E. Sclérodémie systémique. In: Orphanet [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90291
12. Bader-Meunier B, Benveniste O. Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte - Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf
13. Syndrome de Gougerot-Sjögren [Internet]. [cité 17 juill 2018]. (Filière de santé des maladies rares). Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/gougerot-sjogren/generalites>
14. Hatron P-Y. Gougerot-Sjögren (Syndrome de) [Internet]. Lille; 2014 [cité 17 juill 2018]. (Société Nationale Française de Médecine Interne). Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
15. Allali D, Chizzolini C. Vascularites systémiques : nouvelle nomenclature et approches thérapeutiques. Rev Med Suisse. 2014;10(426):854-8.
16. Vascularites à ANCA [Internet]. (Filière de santé des maladies rares). Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/vascularites-a-anca>
17. Pagnoux C, Guillevin L, Latapy C. Vascularites Nécrosantes - Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidepnds_ald21_vascularites_web_2007_11_28_15_00_22_773.pdf
18. Maladie de Behcet [Internet]. (Filière de santé des maladies rares). Disponible sur: <http://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/behcet/generalites-behcet>
19. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : SOLUPRED [Internet]. ANSM; 2011. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192483.htm>
20. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : PREDNISOLONE ZENTIVA [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194845.htm>
21. Résumé des caractéristiques du produit : METHYLPREDNISOLONE [Internet]. ANSM; 2011. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199546.htm>
22. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults : a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. avr 2017;
23. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. Br J Dermatol. juill 2007;157(1):142-8.

24. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Revrhu [Internet]. 2014; Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1415788202.pdf>
25. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2014 [cité 17 juill 2018]. (Haute Autorité de Santé). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf
26. Fardet L, Peterson I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care : A Population-Based Cohort Study. PLOS Medecine. mai 2016;
27. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Traitement substitutif de l'insuffisance surrénale [Internet]. Société Française d'Endocrinologie; 2018. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/insuffisance-surrenale>
28. Pugnet G, Sailler L, Astudillo L, Vernet J, Bennet A, Arlet P. Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène à 250 microgrammes lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Étude chez 100 patients. Rev Médecine Interne. mai 2010;31(5):332-6.
29. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 37ème édition. 2018. (DOROSZ).
30. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : METHOTREXATE [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202412.htm>
31. Sibia J. Fiches pratiques du CRI : prise en charge des patients sous Méthotrexate [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour/fiches-pratiques-mtx>
32. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : IMUREL [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168346.htm>
33. Moussata D. Conseil de pratique : IMUREL (azathioprine) et PURINETHOL (6-mercaptopurine) [Internet]. Société Française de Gastro-Entérologie; 2015. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp026_imurel-purinethol_2015-01.pdf
34. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : MYCOPHENOLATE MOFETIL [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227329.htm>
35. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : ENDOXAN [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>

36. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13:673-8.
37. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum*. mai 2011;63(5):1435-45.
38. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : PLAQUENIL [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0171838.htm>
39. Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, Gordon C. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology*. 1 juin 2016;55(6):957-67.
40. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*. 1 févr 2011;118(2):415-22.
41. IH Yusuf, Foot B, Ardern-Jones M, Watson S, Yelf C, Burdon M, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. 11 juin 2018; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29887605>
42. Résumé des caractéristiques du produit : MABTHERA [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
43. Sibilia J. Fiches pratiques du CRI : Prise en charge des patients sous rituximab [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-pratique-des-patients-sous-rituximab>
44. Résumé des caractéristiques du produit : ROACTEMRA. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
45. Résumé des caractéristiques du produit : REMICADE. EMA [Internet]. juill 2009; Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
46. Résumé des caractéristiques du produit : HUMIRA. sept 2008; Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139441/anx_139441_fr.pdf
47. Mariette X, Pham T, Sibilia J. Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous anti-TNF alpha [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>

48. Pauly M, Tucker LY, Szpakowski JL, Ready JB, Baer D, Hwang JP, et al. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *avr* 2018; Disponible sur: https://ac.els-cdn.com/S154235651830394X/1-s2.0-S154235651830394X-main.pdf?_tid=cf4df1d0-d826-46d9-bd21-4a9122905ecd&acdnat=1525094070_da4aa4350ab1c4b6eb5e3ce44a9fd9f5
49. Centre de Référence des Agents Tératogènes [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/sommaireFR.php>
50. Elefant E, Cournot M, Assari F, Vauzelle C. Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse ? *La Presse Médicale*. nov 2008;37(11):1620-6.
51. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2016;46(2):238-45.
52. CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli : fertilité/grossesse/allaitement [Internet]. 2019 [cité 24 mars 2019]. (Vidal). Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cimzia-178996-fertilite_grossesse_allaitement.htm
53. Emporter ses médicaments en voyage - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2015 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/voyage/avant-voyage/medicaments-voyage.html>
54. Vaccination chez les adultes immunodéprimés [Internet]. 2015. (Santé Publique France). Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf>
55. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis & Rheumatology*. août 2017;69(8):1538-51.
56. Club Rhumatismes et Inflammations [Internet]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com>
57. Vaccination des adultes contre les infections à pneumocoque : Réflexions et conclusions du groupe de travail du HCSP [Internet]. SPILF; 2017. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/journee-gvp-20170504/vaccin-pneumocoque-jbeytout.pdf>
58. Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res*. avr 2014;19(2):159.

59. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 213apr. J.-C.;27:329–40.
60. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of Treatment-Related Belief on Medication Adherence in Immune-Mediated Inflammatory Diseases : Results of the Global ALIGN Study. *Advances In Therapy*. nov 2016;91–108.
61. The UK Strategy for rare diseases. In 2013. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/260562/UK_Strategy_for_Rare_Diseases.pdf
62. Moya FB, Pineda Galindo LM, Garcia de la Pena M. Impact of Chronic Glucocorticoid Treatment on Cardiovascular Risk Profile in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. janv 2016;22(1):8–12.
63. Mourguet M, Chauveau D, Faguer S, Ruidavets JB, Béjot Y, Ribes D, et al. Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Journal of Autoimmunity*. sept 2018;134–41.
64. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R. Vaccination Guidelines for Patients with Immune-mediated Disorders Taking Immunosuppressive Therapies : Executive Summary. *The Journal of Rheumatology*. févr 2019;
65. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. A Review of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Annals of Pharmacotherapy*. juin 2016;
66. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
67. Prescrire.org [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/Search.aspx>
68. Kin-Siong F. Place du médecin généraliste dans la prise en charge d'une maladie rare : à propos du lupus érythémateux systémique. [Toulouse]: Université Paul Sabatier; 2007.
69. Kersley GD, Palin AG. Amodiaquine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. nov 1959;886–8.
70. ROACTEMRA (tocilizumab), inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6 [Internet]. 2015. (Haute Autorité de Santé). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2585423/fr/roactemra-tocilizumab-inhibiteur-des-recepteurs-de-l-interleukine-6

71. Tolédano A. Relations médecins généralistes-hôpital : évaluation à un an d'une filière d'admission directe dans un service de Médecine Interne au CHU de Toulouse. [Toulouse]: Rangueil; 2017.

8. Annexes

Annexe 1 :

Tableau 1 : Classification radiologique de la Sarcoïdose

Stade 0 (10%)	Image thoracique normale
Stade I (60%)	Adénopathies hilaires ou médiastinales isolées
Stade II (10%)	Adénopathies médiastinales et atteinte parenchymateuse de type interstitiel, micronodulaire ou réticulo-micronodulaire
Stade III (10%)	Opacités parenchymateuses, nodulaires et/ou linéaires sans adénopathie médiastinale
Stade IV (10%)	Lésions pulmonaires irréversibles, destructrices et rétractiles, avec ascension des coupes diaphragmatiques, atéléctasies segmentaires et lésions d'emphysème

Annexe 2 :

Tableau 3 : Critères de classification du LES selon le SLICC (2012)

Critères Cliniques	
1	Lupus cutané aigu (au moins un des critères suivant) : <ul style="list-style-type: none"> - érythème malaire - lupus bulleux - nécrolyse toxique épidermique lupique - éruption maculo-papuleuse lupique - éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, OU lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2	Lupus cutané chronique (au moins l'un des critères suivant) : <ul style="list-style-type: none"> - lupus discoïde classique localisé ou généralisé - lupus hypertrophique ou verruqueux - panniculite lupique ou lupus cutané profundus - lupus chronique muqueux - lupus tumidus - lupus engelure - forme frontière lupus discoïde/lichen plan
3	Ulcères buccaux : <ul style="list-style-type: none"> - palatins - bouche

	<ul style="list-style-type: none"> - langue OU ulcérations nasales en l'absence d'autres causes
4	Alopécie non cicatricielle en l'absence d'autres causes
5	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal (plus de 30 minutes)
6	Sérites : <ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie typique >24h OU épanchement pleural OU frottement pleural - Douleur péricardique typique >24h OU épanchement péricardique OU frottement péricardique OU signes électriques de péricardite en l'absence d'autres causes
7	Atteinte rénale : Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24h) >500 mg/24h OU cylindres hématiques
8	Atteinte neurologique : <ul style="list-style-type: none"> - convulsions - psychose - mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue - myélite - neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens en l'absence d'autre cause connue - syndrome confusionnel en l'absence d'autre cause connue
9	Anémie hémolytique
10	Leucopénie (<400, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue OU lymphopénie (<1000, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue
11	Thrombopénie (<100 000, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue
Critères Immunologiques	
1	Titre d'anticorps antinucléaire supérieur à la norme du laboratoire
2	Anticorps Anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (>2 fois la dilution de référence si test ELISA)
3	Présence d'anticorps anti-Sm
4	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - présence d'un anticoagulant circulant - sérologie syphilitique faussement positive - anticorps anticardioline (IgA, IgG ou IgM) à un titre moyen ou fort - anticorps anti-béta2-glycoprotéine 1 (IgA, IgG ou IgM)
5	Diminution du complément (C3, C4, CH50)
6	Test de Coombs direct positif (en absence d'anémie hémolytique)

Annexe 3 :

Tableau 10 : Critères diagnostiques de l'International Study Group for Behçet's Disease (positif à partir de 3 points)

Critères diagnostiques	Nombre de point(s)
Aphthose orale	1
Aphthose génitale	2
Lésions cutanées	1
Atteinte oculaire	2
Test pathergique positif	1
Lésion vasculaire (thrombose artérielle, veineuse, anévrisme)	1

Annexe 4 :

Tableau 11 : Critères diagnostiques du Syndrome de Gougerot-Sjögren par ACR/EULAR de 2016 (positif de 3 points et si aucun critère d'exclusion).

Critères diagnostiques	Nombre de point(s)
Sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires	3
Anticorps anti-SSA/Ro positif	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (ou score de Van Bijsterveld ≥ 4) pour au moins un oeil	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5min pour au moins un oeil	1
Flux salivaires sans stimulation $\leq 0,1$ mL/min	1
Critères d'exclusion	
Antécédent d'irradiation cervicale	
Infection par le VHC	
Sarcoïdose	
Amylose	
Réaction du greffon contre l'hôte	
Maladie associée au IgG4	

Annexe 5 :

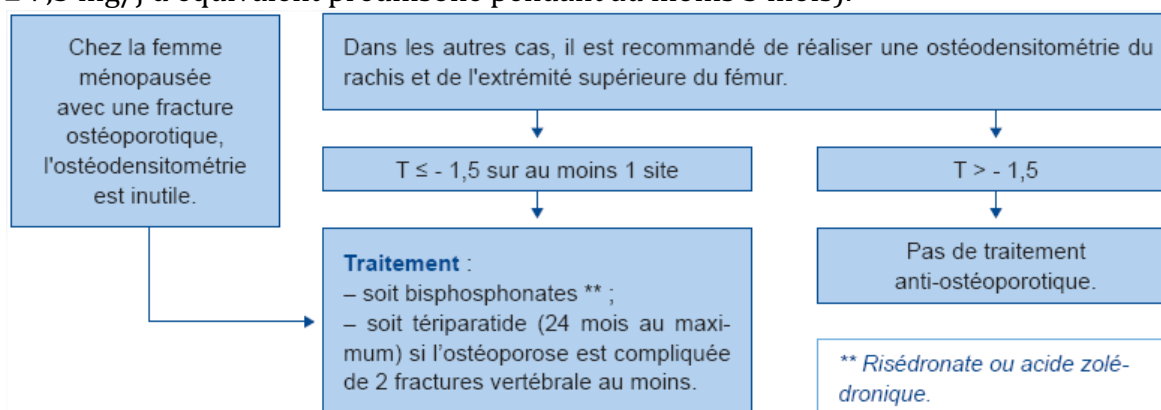
Tableau 12 : Effets indésirables des corticoïdes

Désordres hydro-électrolytiques	Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, œdèmes, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive
Troubles endocriniens et métaboliques	Syndrome de Cushing secondaire, insuffisance surrénalienne, atrophie cortico-surrénalienne, diabète secondaire, hyperglycémie, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles

Troubles immunitaires	Infections virales (ex : VHB), bactériennes (ex : tuberculose, sigmoïdite, pneumocystose), parasitaires (toxoplasmose, mycose, anguillulose)
Troubles musculo-squelettiques	Amyotrophie, ostéoporose, fracture, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales, augmentation du catabolisme protéique (amyotrophie et faiblesse musculaire) Très rare : rupture tendineuse
Gastrotoxicité	Ulcère gastro-intestinal, perforation, hémorragie digestive, pancréatite aiguë surtout chez l'enfant
Troubles cutanés	Acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation, atrophie cutanée, vergetures
Troubles neuropsychiques	Fréquent : Euphorie, insomnie, excitation Rare : confusion, convulsions, état maniaque Dépression à l'arrêt
Oculotoxicité	Glaucome, cataracte postérieure sous-capsulaire

Annexe 6 :

Figure 2 : Conduite à tenir en cas d'ostéoporose avec corticothérapie en cours (à dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois).



Annexe 7 :

Tableau 13 : Effets indésirables du Méthotrexate.

Tératogénicité	Embryotoxicité, avortements, anomalies fœtales
Toxicité génitale	Troubles menstruels, diminution de l'ovogenèse/spermatogenèse, impuissance, stérilité, perte de libido, pertes vaginales
Toxicité gastro-intestinale	- Peu fréquent : Vomissements, diarrhée, stomatite - Rare : anorexie, entérite, ulcère, méléna - Très rare : hématomèse
Hématotoxicité	- Peu fréquent : anémie, inhibition de l'hématopoïèse, thrombocytopénie - Très rare : neutropénie, pancytopenie, adénopathie, syndrome lymphoprolifératif, aplasie médullaire
Hépatotoxicité	- Peu fréquent : Élévation des enzymes hépatiques - Rare : hépatite aiguë, fibrose, cirrhose

Infectieux	Infections opportunistes (ex : Pneumocystis carinii)
Toxicité Neuropsychiatrique et neurologique	- Peu fréquent : Leucoencéphalopathie chronique, syndrome neurologique aigu transitoire, convulsions, céphalées, hémiparésie - Rare : somnolence, aphasie, dysarthrie, trouble de l'humeur, trouble cognitif transitoire
Toxicité pulmonaire	- Peu fréquent : Pneumopathie infectieuse, pneumopathie interstitielle diffuse - Très rare : BPCO
Toxicité cutanée	- Peu fréquent : alopécie, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell - Rare : acné, érythème polymorphe, rash érythémateux, nodulose, photosensibilité, prurit, ulcération - Très rare : furonculose, télangiectasies
Néoplasie	- Peu fréquent : lymphome malin - Très rare : syndrome de lyse tumorale
Oculotoxicité	- Rare : Troubles de la vision - Très rare : conjonctivite, cécité transitoire
Toxicité cardio-vasculaire	- Rare : Hypotension, MTEV Très rare : péricardite, vascularite
Toxicité musculo-squelettique	- Rare : Arthralgie, myalgie, ostéoporose, fracture
Toxicité des voies urinaires	- Peu fréquent : néphropathie sévère, insuffisance rénale - Rare : dysurie - Très rare : urémie, cystite, hématurie

Annexe 8 :

Tableau 14 : Effets indésirables de l'IMUREL®.

Infection	- Très fréquent à fréquent : infections virales, fongiques et bactériennes opportunistes
Néoplasie	- Rare : Lymphome malin non hodgkinien, cancer cutané, sarcomes, cancer in situ du col de l'utérus, leucémies myéloïdes aiguës, myélodysplasie
Hématotoxicité	- Très fréquent : Leucopénie, myélosuppression - Fréquent : thrombopénie - Peu fréquent : anémie, macrocytose - Rare : agranulocytose, mégalo blastose aplasie,
Immunotoxicité	- Peu fréquent : hypersensibilité
Toxicité gastro-intestinale	- Fréquent : Nausées - Peu fréquent : pancréatite - Très rare : vomissement, colite, diverticulose, perforation intestinale, diarrhée
Toxicité hépatobiliaire	- Peu fréquent : cholestase, hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère - Rare : maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative
Toxicité cutané	- Rare : alopécie

Annexe 9 :

Tableau 15 : Effets indésirables du CELLCEPT®.

Infections	- très fréquent : septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona - Fréquent : pneumonie, grippe, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastro-intestinales, gastro-entérite, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite
Tumeurs bénignes, malignes	- Fréquent : carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne
Hématotoxicité	- Très fréquent : leucopénie, thrombopénie, anémie - Fréquent : pancytopenie, leucocytose
Troubles métaboliques	- Fréquent : acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte
Troubles psychiatriques et du système nerveux	- Fréquent : agitation, confusion, dépression, anorexie, anxiété, insomnie, convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie
Toxicité cardio-vasculaire	- Fréquent : tachycardie, hypotension, hypertension, vasodilatation
Toxicité respiratoire, thoracique et médiastinale	- Fréquent : épanchement pleural, toux, dyspnée
Toxicité gastro-intestinal	- Très fréquent : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, nausées - Fréquent : hémorragie gastro-intestinale, péritonite, iléus, colite, ulcère duodénale, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation
Toxicité hépatobiliaire	- Fréquent : hépatite, ictère, hyperbilirubinémie
Toxicité cutanée	- Fréquent : hypertrophie cutanée, éruption, acné, alopecie
Toxicité musculo-squelettique	- Fréquent : arthralgie
Toxicité rénale	- Fréquent : insuffisance rénale
Toxicité générale	- Fréquent : œdème, fièvre, frissons, malaises, asthénie, perte de poids

Annexe 10 :

Tableau 16 : Effets indésirables de l'ENDOXAN®.

Hématotoxicité	Neutropénie Rare : thrombopénie, anémie
Toxicité gastro-intestinale	Nausées, vomissements, mucite, diarrhée

Toxicité cutanée et des phanères	Alopécie, modification de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds Très rare : syndrome de Stevens Johnson, toxidermie nécrosante
Toxicité hépato-pancréato-biliaire	Rare : augmentation des transaminases, ictère, hépatite, pancréatite
Toxicité gonadique	Aménorrhée, azoospermie
Tumeurs secondaires	Cancer des voies urinaires, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë
Toxicité métabolique	Pseudo-sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), hypersensibilité, choc allergique
Toxicité des voies urinaires (à fortes doses)	Cystite hémorragique, œdème de la paroi vésicale, saignement sub-urétraux, inflammations interstitielles avec fibrose, sclérose de la paroi vésicale
Toxicité pulmonaire (à fortes doses)	Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire
Toxicité cardiaque (à très fortes doses)	Cardiomyopathie aiguë, ischémie myocardique

Annexe 11 :

Tableau 17 : Effets indésirables du PLAQUENIL®.

Oculotoxicité	Rétinopathie, maculopathie, œdème, dépôts cornéens, troubles de l'accommodation
Troubles cutanéomuqueux	Pustulose exanthématique, psoriasis, prurit, éruption, décoloration des cheveux, éruptions bulleuses
Neurologique et musculosquelettique	Neuromyopathie, céphalée, nervosité, psychoses
Hématotoxicité	Agranulocytose, anémie, leuconéutropénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire
Ototoxicité	Acouphène, vertiges, surdité
Cardiotoxicité	Cardiomyopathie, hypertrophie ventriculaire
Toxicité digestive	Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, douleur abdominale

Annexe 12 :

Tableau 18 : Effets indésirables du MABTHERA ® chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Réactions à la perfusion	- Très fréquent : céphalée, prurit, irritation pharyngée, érythème, rash, urticaire, hypertension fièvre, bouffées vasomotrices, rhinite, frissons, tachycardie, asthénie, douleur oropharyngée, œdème périphérique - Peu fréquent : œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie
Cardiotoxicité	- Rare : Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance

	cardiaque, infarctus du myocarde - Très rare : flutter auriculaire
Infections	- Très fréquent : infections des voies respiratoires hautes, infection des voies urinaires, diminution du taux d'IgM - Fréquent : bronchite, sinusite, gastro-entérite, pied d'athlète - Très rare : LEMP, réactivation du VHB
Hématotoxicité	- Fréquent : Neutropénie - Très rare : réaction de type maladie sérique
Toxicité cutané	- Fréquent : alopecie - Très rare : Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson
Cancer secondaire	
Neurotoxicité et atteintes psychiatriques	- Très fréquent : céphalée - Fréquent : paresthésies, migraine, vertige, sciatique, dépression, anxiété
Toxicité gastro-intestinale	- Fréquent : dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-oesophagien, ulcération buccale, épigastralgie
Toxicité musculo-squelettique	- Fréquent : arthralgie, myalgie, arthrose, bursite

Annexe 13 :

Tableau 19 : Effets indésirables du ROACTEMRA ® survenus chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en monothérapie ou avec du MTX ou autre immunosuppresseur pendant la phase contrôlée en double-aveugle de 6 mois.

Infections	- Très fréquent : infections des voies respiratoires supérieures - Fréquent : cellulite, pneumonie, herpès labial, zona - Peu fréquent : diverticulite
Toxicité cutanée	- Fréquent : rash, prurit, urticaire
Neurotoxicité	- Fréquent : céphalées, sensations vertigineuses
Toxicité hépatobiliaire	- Fréquent : augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la bilirubine totale
Toxicité hématologique	- Fréquent : leucopénie, neutropénie
Toxicité métabolique	- Très fréquent : hypercholestérolémie - Fréquent : prise de poids - Peu fréquent : hypertriglycémie
Réaction allergique	- Fréquent : œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité
Ototoxicité	- Fréquent : conjonctivite
Toxicité pulmonaire	- Fréquent : toux, dyspnée
Toxicité rénale	- Peu fréquent : lithiase
Toxicité endocrinienne	- Peu fréquent : hypothyroïdie

Annexe 14 :

Tableau 20 : Effets indésirables du REMICADE®.

Infections	<ul style="list-style-type: none">- Très fréquent : infection virale (grippe, herpès)- Fréquent : infection bactérienne (sepsis, abcès, cellulite)- Peu fréquent : tuberculose, infection fongique (candidose)- Rare : méningite, infection opportuniste (pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, cooccidioïdomycose, cryptococcose, bastomycose), infection bactérienne atypique (salmonellose, listériose), infection virale (CMV), infection parasitaire, réactivation du VHB- Indéterminé : infection suite à un vaccin vivant
Tumeurs bénignes et malignes	<ul style="list-style-type: none">- Rare : lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus- Indéterminé : lymphome T hépatosplénique, carcinome à cellule de Merkel
Hématotoxicité	<ul style="list-style-type: none">- Fréquent : neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie- Peu fréquent : thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose- Rare : agranulocytose, purpura thrombopénique thrombotique ou idiopathique, pancytopénie, anémie hémolytique
Affection du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none">- Fréquent : réaction allergique du système respiratoire- Peu fréquent : anaphylaxie, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction sérique- Rare : choc anaphylactique, vascularite, réaction de type sarcoïdosique
Affections psychiatriques et du système nerveux	<ul style="list-style-type: none">- Très fréquent : céphalée- Fréquent : vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie, dépression, insomnie- Peu fréquent : convulsion, neuropathie, amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité- Rare : myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (sclérose en plaque et névrite optique) et périphériques (syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire, neuropathie multifocale motrice), apathie
Oculotoxicité	<ul style="list-style-type: none">- Fréquent : conjonctivite- Peu fréquent : kératite, œdème périorbital, orgelet- Rare : endophtalmie- Indéterminé : perte transitoire de la vue pendant ou au cours de 2h suivant la perfusion
Cardiotoxicité	<ul style="list-style-type: none">- Fréquent : tachycardie, palpitations- Peu fréquent : insuffisance cardiaque, arythmie, syncope, bradycardie- Rare : cyanose, épanchement péricardique- Indéterminé : infarctus du myocarde
Affections vasculaires	<ul style="list-style-type: none">- Fréquent : hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices- Peu fréquent : ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome

	- Rare : insuffisance circulatoire, pétéchie, vasospasme
Affections pneumo-médiastinales	- Très fréquent : infection des voies respiratoires hautes, sinusites - Fréquent : infection des voies respiratoires basses, dyspnée, épistaxis - Peu fréquent : œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural - Rare : pneumopathie interstitielle
Affections hépato-gastro-intestinales	- Très fréquent : douleur abdominale, nausée - Fréquent : hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, constipation, fonction hépatique anormale, transaminases élevées - Peu fréquent : perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite, hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite - Rare : hépatite auto-immune, ictère - Indéterminé : insuffisance hépatique
Affections dermatologiques	- Fréquent : psoriasis, urticaire, rash, prurit, hypersudation, dermatite fongique, eczéma, alopecie - Peu fréquent : éruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome cutané, hyperkératose, pigmentation anormale cutanée - Rare : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose, dermatose bulleuse à IgA linéaire - Indéterminé : aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections musculo-squelettiques	- Fréquent : arthralgie, myalgie, dorsalgie
Affections rénales et des voies urinaires	- Fréquent : infection du tractus urinaire - Peu fréquent : pyélonéphrite
Affections des organes de reproduction	- Peu fréquent : vaginite
Troubles généraux	- Très fréquent : réactions liées à la perfusion, douleur - Fréquent : douleur thoracique, asthénie, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, oedème - Peu fréquent : mauvaise cicatrisation - Rare : lésions granulomateuses
Investigations	- Peu fréquent : auto-anticorps - Rare : anomalies des fractions du complément

Annexe 15 :

Tableau 21 : Effets indésirables de l'HUMIRA®.

Infektions	Très fréquent : infection des voies respiratoires (basses et hautes) Fréquent : infections systémiques (sepsis, grippe, candidose),
------------	--

	<p>intestinales (gastro-entérite virale), cutanées et des tissus mous (panaris, cellulite, impétigo, zona, fasciite nécrosante), de l'oreille, buccale (herpès, dentaire), des organes de la reproduction (mycose vulvo-vaginale), des voies urinaires (pyélonéphrite)</p> <p>Peu fréquent : infections opportunistes et tuberculose, infections neurologiques, oculaires, bactériennes, articulaires</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	<p>Fréquent : tumeur bénigne, cancer cutané (sauf mélanome)</p> <p>Peu fréquent : lymphome, tumeur des organes solides, mélanome</p>
Hématotoxicité	<p>Très fréquent : leucopénie, anémie</p> <p>Fréquent : thrombocytopénie, leucocytose</p> <p>Peu fréquent : purpura thrombopénique idiopathique</p> <p>Rare : pancytopenie</p>
Affection du système immunitaire	<p>Fréquent : hypersensibilité, allergies</p>
Troubles du métabolisme et nutritionnel	<p>Très fréquent : augmentation du taux de lipides</p> <p>Fréquent : hypokaliémie, hyperuricémie, natrémie anormale, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, hyperkaliémie</p>
Affections psychiatriques et du système nerveux	<p>Très fréquent : céphalée</p> <p>Fréquent : paresthésies, migraine, sciatique, troubles de l'humeur, anxiété, insomnie</p> <p>Peu fréquent : tremblements</p> <p>Rare : sclérose en plaque</p>
oculotoxicité	<p>Fréquent : troubles visuels, conjonctivite</p> <p>Peu fréquent : blépharite, œdème, diplopie</p>
ototoxicité	<p>Fréquent : vertiges</p> <p>Peu fréquent : surdité, acouphènes</p>
Cardiotoxicité et affections vasculaires	<p>Fréquent : tachycardie, hypertension, bouffées de chaleur, hématomes</p> <p>Peu fréquent : arythmie, insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Rare : arrêt cardiaque, occlusion vasculaire, thrombophlébite, anévrisme aortique</p>
Affections pneumo-médiastinales	<p>Fréquent : toux, asthme, dyspnée</p> <p>Peu fréquent : BPCO, pneumopathie interstitielle, pneumopathie</p>
Affections hépatogastro-intestinales	<p>Très fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, élévation des enzymes hépatiques</p> <p>Fréquent : hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren</p> <p>Peu fréquent : pancréatite, dysphagie, œdème du visage, cholécystite, lithiase biliaire, hyperbilirubinémie, stéatose hépatique</p>
Toxicité dermatologique	<p>Très fréquent : rash</p> <p>Fréquent : prurit, urticaire, ecchymoses, dermatite, onychoclasie, hyperhidrose</p> <p>Peu fréquent :</p>

Affections musculo-squelettiques	Très fréquent : douleurs musculo-squelettiques Fréquent : spasmes musculaires Peu fréquent : rhabdomyolyse Rare : LES
Toxicité rénale et des voies urinaires	Fréquent : hématurie, insuffisance rénale Peu fréquent : nycturie
Affection des organes de la reproduction	Peu fréquent : troubles de la fonction érectile
Troubles généraux	Très fréquent : réaction au site d'injection Fréquent : douleur thoracique, oedème Peu fréquent : inflammation
Investigations	Fréquent : troubles de la coagulation et troubles hémorragiques, présence d'auto-anticorps, augmentation des LDH sanguins

Annexe n°16 : Le questionnaire

1. **Sexe** : Homme/Femme
2. **Quel est votre âge ?**
3. **Milieu d'exercice ?** Rural/Semi-rural/Urban
4. **Combien de patient souffrant d'une des maladies listées ci-dessous avez-vous déjà suivi ou suivez-vous ? (Sarcoïdose / Lupus érythémateux systémique / Sclérodémie / Dermatomyosite / Maladie de Horton / Maladie de Gougerot Sjogren / Vascularites à ANCA / Maladie de Behçet)**
0 (si 0 direction la question 16) 1 à 5 >5
5. **Avez-vous déjà été en difficulté pour conseiller un patient lors de l'initiation d'un traitement d'une maladie systémique ?** oui/non
Si oui pour quel(s) traitement ?
 - corticothérapie
 - cytotoxiques (méthotrexate/cyclophosphamide ENDOXAN/mycophénolate mofétil CELLCEPT/azathioprine IMUREL)
 - hydroxychloroquine (PLAQUENIL)
 - Biothérapies (anti TNF alpha/rituximab MABTHERA /tocilizumab ROACTEMRA)
6. **Avez-vous déjà été en difficulté pour renouveler le traitement d'une maladie systémique ?** oui/non
Si oui le(s)quel(s) ?
 - Corticothérapie
 - cytotoxiques (méthotrexate/cyclophosphamide ENDOXAN/mycophénolate mofétil CELLCEPT/azathioprine IMUREL)
 - hydroxychloroquine (PLAQUENIL)
 - Biothérapies (anti TNF alpha/rituximab MABTHERA /tocilizumab ROACTEMRA)

7. Avez-vous déjà été en difficulté lors du suivi biologique de la thérapeutique d'un patient ayant une maladie systémique ? oui/non

Si oui pour quelle(s) thérapeutique (s)?

- Corticothérapie
- cytotoxiques (méthotrexate/cyclophosphamide ENDOXAN/mycophénolate mofétil CELLCEPT/azathioprine IMUREL)
- hydroxychloroquine (PLAQUENIL)
- Biothérapies (anti TNF alpha/rituximab MABTHERA /tocilizumab ROACTEMRA)

8. Avez-vous déjà eu des difficultés à mettre en place des mesures préventives des effets indésirables des corticoïdes ? oui/non

Si oui, pour quel(s) effet(s) indésirable(s) ?

- infections
- ostéoporose
- insuffisance surrénalienne
- diabète secondaire
- lipodystrophie / prise de poids
- atteinte gastro-intestinale
- atteinte dermatologique
- neuropsychique (insomnie/anxiété/dépression)
- myopathie
- insuffisance cardiaque/trouble du risque/athéromatose

9. Avez-vous déjà eu du mal à gérer des effets indésirables des corticoïdes ? oui/non

Si oui, pour quel(s) effet(s) indésirable(s) ?

- infections
- ostéoporose
- insuffisance surrénalienne
- lipodystrophie / prise de poids
- atteinte gastro-intestinale
- atteinte dermatologique
- neuropsychique (insomnie/anxiété/dépression)
- myopathie
- insuffisance cardiaque/trouble du risque/athéromatose

10. Avez-vous déjà eu des difficultés à prévenir/dépister / conseiller le patient sur les effets indésirables des traitements cytotoxiques (méthotrexate/cyclophosphamide ENDOXAN/mycophénolate mofétil CELLCEPT/azathioprine IMUREL)? oui/non

Si oui pour quel(s) effet(s) indésirable(s) ?

- hépatotoxicité
- infections
- hématotoxicité
- cancer secondaire
- toxicité gonadique
- autre

11. Avez-vous déjà eu des difficultés à prévenir/dépister/conseiller le patient sur les effets indésirables de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) ? oui/non
Si oui pour quel(s) effet(s) indésirable(s) ?

- rétinopathies
- toxicité cutanée
- toxicité digestive
- toxicité ORL
- toxicité neuropsychique

12. Avez-vous déjà eu des difficultés à prévenir/ dépister /conseiller le patient sur les effets indésirables des biothérapies (anti TNF alpha/rituximab MABTHERA / tocilizumab ROACTEMRA) ? oui/non

Si oui pour quel(s) effet(s) indésirable(s) ?

- infections
- hépatotoxicité
- syndrome démyélinisant
- hématotoxicité
- allergie
- cardiotoxicité

13. Avez-vous déjà été en difficulté pour conseiller le patient dans une de ces situations de contre-indication ou de modification de la thérapeutique ?

- infection aiguë
- vaccination
- chirurgie/soins dentaires
- grossesse/allaitement
- contraception
- voyage
- non je ne l'ai jamais été

14. Avez-vous déjà été en difficulté pour évaluer l'observance chez un patient traité pour une maladie systémique ? oui/non

15. Avez-vous déjà été en difficulté pour aider l'observance chez un patient traité pour une maladie systémique ? oui/non

16. Lorsque vous rencontrez une difficulté concernant le suivi ambulatoire d'un patient atteint d'une maladie systémique, par quel(s) moyen(s) vous informez-vous ?

- Formation Médicale Continue
- Courriers
- appels aux spécialistes
- Sites internet de référence
- Littérature
- Autre : ...

17. Souhaiteriez-vous être plus formé sur la prise en charge ambulatoire des maladies systémiques/auto-immune inflammatoire ? oui/non

Si oui,

- sur les connaissances cliniques des maladies systémiques et sur leurs complications
- sur les connaissances des médicaments et de leurs effets indésirables

Si oui, sous quelle forme préféreriez-vous être formé ?

- Formation Médicale Continue
- Fiches récapitulatives papier
- Fiches récapitulatives dématérialisées (site internet dédié)
- Réunions scientifiques dédiées
- Rencontre avec le spécialiste
- littérature
- Diplôme Universitaire
- Autre : ..

Si non, avez-vous besoin d'informations sur les réseaux ou les personnes ressources existantes pour la prise en charge de ces patients ? oui/non

18 . Avez-vous des commentaires ?

Annexe 17 : Message d'introduction au questionnaire du Professeur Laurent Sailler

Cher Confrère,

Nous venons vous solliciter pour recueillir votre avis, via un formulaire en ligne de 18 questions, sur les besoins en formations ressentis par les médecins généralistes dans le domaine de la prise en charge ambulatoire des maladies inflammatoires ou auto-immunes (hors rhumatismes type PR ou SPA...).

Ce recueil d'information s'inscrit dans le cadre du travail de Thèse de Médecine générale de Melle Anaïs SOULAT, que je dirige.

Nous vous remercions par avance pour l'attention que vous porterez à cette démarche malgré votre charge de travail et les multiples sollicitations que vous recevez sans doute par ailleurs. **Il faut compter environ 10 mn pour répondre au questionnaire.**

Voici le lien :

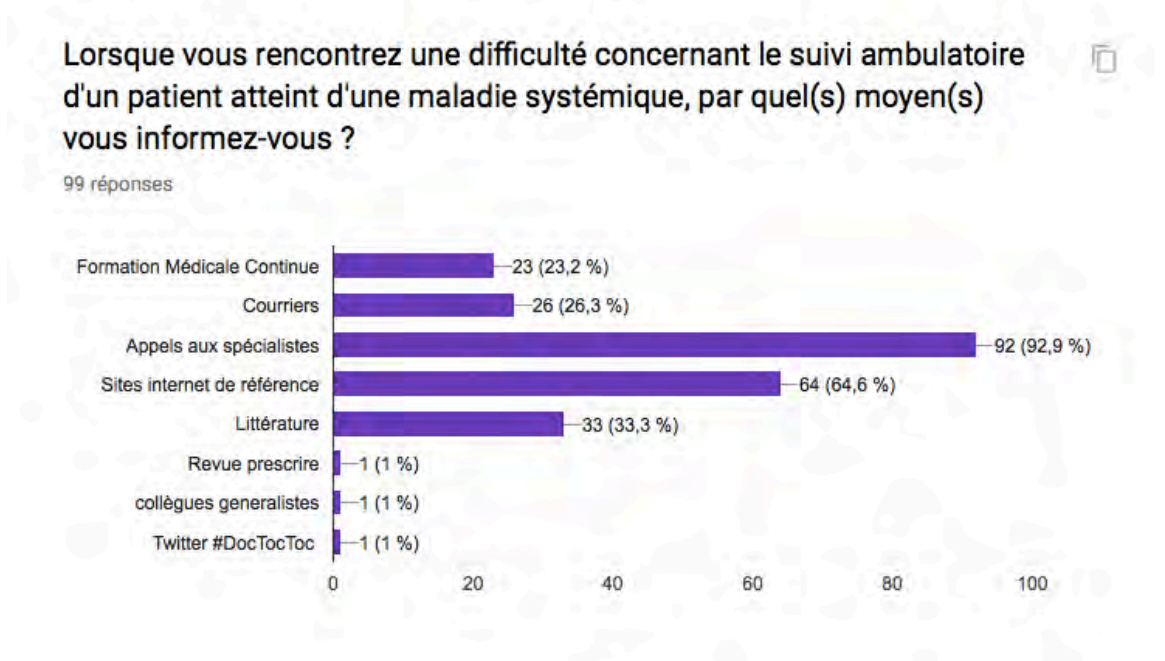
https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSesafPd1d52RQKyh2TDQS1Y8AKDmA0aBt_f0uJGj9j1OCz3mA/viewform?usp=sf_link

Très confraternellement,

Pr Laurent Sailler
 Chef de service
 Pavillon URM, Purpan
 Unité INSERM 1027, équipe 6
 Service de Pharmacologie clinique

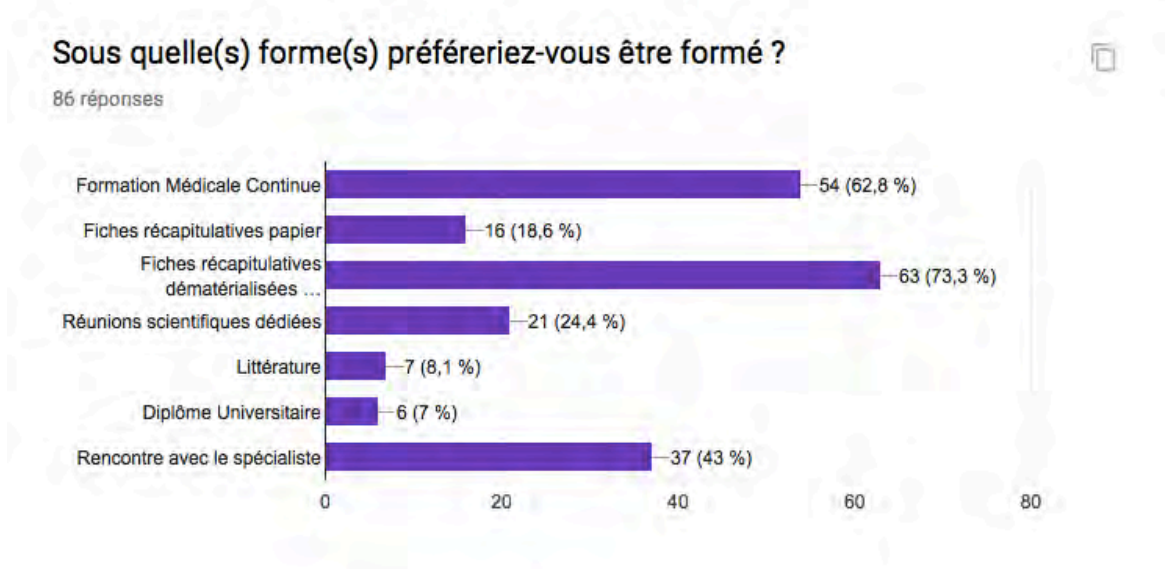
Annexe 18 :

Figure 3 : Moyens d'information des médecins généralistes dans le suivi ambulatoire d'un patient atteint d'une maladie systémique.



Annexe 19 :

Figure 4 : Moyens de formation avec lesquels les médecins généralistes souhaitent être formés.



Annexe 20 : Les commentaires

« Je remarque que les courriers adressés par les spécialistes retracent mieux les effets secondaires possibles mais pas le suivi que nous devons appliquer : biologique, arrêt immédiat ou progressif, ou autre ... en cas de difficultés par intolérance au traitement.

Il nous appartient souvent de prendre la décision seul faute de pouvoir les joindre rapidement. »

« J'apprécie les courriers des spécialistes m'informant mieux des effets secondaires et des suivis mis en place depuis quelques années par contre je souhaiterais avoir la conduite à tenir en cas d'intolérance au traitement, arrêt immédiat ? Ou progressif, bilans biologiques intermédiaires si suspicion de toxicité etc... Car il n'est pas facile de les joindre par téléphone ou mail et d'avoir une réponse rapide. »

« Diagnostic précoce peut poser problème. Les jeunes sont probablement plus formés en immunologie. »

« Sujet très intéressant car thérapeutiques nouvelles pour les praticiens de ma génération. »

« Très souvent, nous ne sommes pas au courant du traitement pris (surtout quand il s'agit d'essai thérapeutique) nous n'avons pas la biologie ni la connaissance des effets secondaires à attendre ou à surveiller. Le CHU est un peu centro-centré ! »

« Difficulté rencontrée pour le sevrage en corticoïdes, surveillance éventuelle insuffisance surrénalienne. »

« Cas rare, prise en charge conjointe nécessaire et heureusement possible grâce à la disponibilité des spécialistes et à leur réactivité par mail ou tel. »

« Difficulté dans la prescription du bilan notamment recherche des divers anticorps : doit-elle être du ressort de la médecine générale ? Car multitude et complexité des anticorps ».

« Merci pour votre aide à remettre nos connaissances au goût du jour ».

« Merci de vous soucier de nos doutes en ambulatoire ».

« Très bonne initiative ».

« Place de biothérapie difficile à définir...Plusieurs patients sous méthotrexate et biothérapie...crainte de faire le lit de cancer... Notamment un patient avec rhumatisme psoriasique suivi par un dermato... »

« Très peu de patients concernés par ce problème et donc une compétence que j'estime globalement assez limitée, puisqu'elle se fait essentiellement en réponse aux problèmes posés par le patient, qui déclenchent des recherches de formation ».

« Non, le questionnaire était complet. »

Résumé :

Introduction : Les maladies systémiques sont dites « rares ». Bien que les patients atteints soient principalement et initialement pris en charge par les spécialistes, le rôle joué par le médecin généraliste est important.

Objectif : Évaluation des besoins de formation des médecins généralistes pour la prise en charge thérapeutique ambulatoire des maladies dites systémiques en Occitanie ouest.

Matériels et méthodes : Étude quantitative via un questionnaire informatique dans une population de 426 médecins généralistes de la région Occitanie ouest venant de la banque de données medimail du service de médecine interne du CHU de Toulouse. Les questions ont pour but d'évaluer les caractéristiques de la population ainsi que les besoins spécifiques de formation dans les différents temps de parcours de soins d'un patient atteint de maladie systémique. Nous nous sommes également intéressés à leurs moyens d'information actuels et à la demande éventuelle en formation ou information concernant la prise en charge thérapeutique des maladies systémiques.

Résultats : Le recueil du questionnaire a duré du 2 novembre 2018 au 6 janvier 2019 et a obtenu 23,5% de participation. Les difficultés déclarées par les médecins généralistes portaient principalement sur les conseils à l'initiation du traitement, le suivi biologique et sur les effets indésirables des médicaments cytotoxiques et des thérapies ciblées. Les situations de grossesse, d'allaitement et de vaccination sont également difficiles à gérer selon les médecins généralistes. Inversement, ils se déclarent à la majorité à l'aise dans le renouvellement des traitements et dans le conseil des effets indésirables des corticoïdes et de l'hydroxychloroquine. Ils sont plus en difficulté dans le dépistage du défaut d'observance que dans l'aide à l'amélioration de celle-ci. Les médecins généralistes souhaitent en grande majorité avoir plus de formation dans la prise en charge des maladies systémiques, autant concernant les connaissances cliniques que thérapeutiques.

Mots clés : formation - médecin généraliste - thérapeutique - maladie systémique

Title : Needs of General Practitioners in postgraduate medical education in therapeutic cares of patients with autoimmune disease

Abstract :

Introduction : Systemic diseases are called « rare ». Although patients are firstly and initially taken in charge by the specialist, they will be more and more seen by the General Practitioner for ambulatory cares.

Objectives : To evaluate General Practitioners's needs of medical education in therapeutic cares of patients with autoimmune diseases.

Material and Methods : We have done a quantitative study with a web survey asking 426 General Practitioners in west Occitanie. Emails come from patient's database of the department of Internal Medicine at the University Hospital of Toulouse. There are questions about individual characteristics, about the difficulties he or she might have all along the cure path of a patient with a systemic disease. We also asked about how they get informed today and how they would like to be in the future concerning autoimmune diseases.

Results : Collecting answers lasted from the 2nd november 2018 to the 6th january 2019 and got 23,5% of participation. General Practitioners's major difficulties were on advising on treatment's initiation, in biological monitoring and on adverse effects of cytotoxic drugs and biotherapies. Pregnancy, feeding and vaccination are difficult situations according to General Practitioners. On the contrary, the majority didn't have difficulties in renewing treatments and in advising patients about adverse effects of corticoids and hydroxychloroquine. They also answered having more difficulties screening bad compliance than helping improving it. The majority of General Practitioners answering this study wishes having more education on clinical and cares specificities of systemic diseases.

Key words : Medical Education - General Practitioners - Treatments - Systemic Disease