

Traitement de l'arthrite: la révolution en mouvement de la rhumatologie

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

L'arthrite regroupe un ensemble de maladies inflammatoires qui affectent les articulations et les os, et s'accompagnent de douleurs aiguës ou chroniques. Certaines d'entre elles, comme la polyarthrite rhumatoïde ou les spondylarthrites, peuvent être très sévères et invalidantes, d'où la nécessité de les diagnostiquer et de les traiter le plus précocement possible. Si jusqu'au début des années 90', les possibilités thérapeutiques se limitaient aux traitements symptomatiques, la rhumatologie a connu depuis une véritable révolution avec le développement de stratégies de contrôle de la maladie et l'arrivée de biothérapies efficaces sur les cas réfractaires les plus sévères. Grâce aux traitements disponibles mais aussi à une bonne gestion globale de ces maladies, la très grande majorité des patients échappe aux inflammations incontrôlées, aux lésions articulaires, au déclin fonctionnel, voire à une mort prématurée. Et la recherche, toujours en mouvement, se poursuit pour élargir le panel d'options thérapeutiques et répondre aux exigences de la médecine personnalisée.

«En rhumatologie, il n'est pas excessif de dire qu'en lieu place d'une évolution, nous avons assisté à une véritable révolution», explique le Pr René Westhovens (service de rhumatologie, UZ Leuven). «Quand j'ai débuté ma carrière, en 1984, il s'agissait essentiellement d'aider les patients avec des traitements symptomatiques, et d'apprendre à vivre avec une maladie chronique. Globalement, la rhumatologie était vue de façon assez pessimiste comme une discipline où l'on ne pouvait initier de traitements efficaces et où les recherches étaient rares. Aujourd'hui, les choses sont radicalement différentes, comme l'illustre notamment la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde où les avancées portent aussi bien sur les solutions thérapeutiques que sur le management global de la maladie».

La polyarthrite rhumatoïde: une maladie auto-immune

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques et affecte environ 0,8% de la population. Elle apparaît généralement entre 40 et 60 ans et, comme c'est le cas de la majeure partie des maladies auto-immunes, elle frappe davantage les femmes que les hommes, selon un ratio d'environ 3 contre 1.

La polyarthrite rhumatoïde désigne l'atteinte de plusieurs articulations et la présence de facteurs rhumatoïdes (auto-anticorps) est typique. Elle évolue par poussées inflammatoires plus ou moins longues et plus ou moins intenses, et se manifeste par des gonflements polyarticulaires, classiquement symétriques, au niveau des articulations des

mains et des pieds. L'inflammation débute dans la membrane synoviale, qui s'épaissit entraînant des lésions osseuses, tandis que la dégradation progressive du cartilage entraîne des déformations. En l'absence de traitement, la maladie peut entraîner une invalidité grave. Outre ces atteintes, la polyarthrite rhumatoïde peut également, dans ses formes les plus sévères, toucher l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux.

Les causes exactes de cette maladie auto-immune, provoquant un dérèglement du système immunitaire qui suscite l'inflammation des articulations mais aussi d'autres organes, ne sont pas complètement connues. Il se pourrait qu'un virus ou quelque cause externe la provoque, mais il est certain qu'un ensemble de facteurs de risque contribuent à son déclenchement. Il semble qu'il y ait une prédisposition génétique à la maladie, établie par la présence chez un nombre important de patients des protéines HLA DR1 et DR 4. Le tabagisme a été identifié comme un facteur précipitant mais il y en a probablement bien d'autres. Ensuite, la forte prévalence féminine témoigne de l'implication possible de facteurs hormonaux.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est devenu réalité

«Deux raisons expliquent les progrès spectaculaires du traitement et de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, progrès que l'on peut dater du début des années 90'. Tout d'abord, il y a eu des avancées considérables dans l'évaluation des différents aspects de la maladie tels que l'inflammation, les lésions articulaires mais aussi la

fonction et la qualité de vie. Ensuite, il est apparu que la maladie était corrélée avec un taux de mortalité élevé selon la sévérité de l'inflammation, ce qui a rendu la gravité de cette maladie évidente pour tout un chacun. Cela a conduit à un changement de paradigme: plutôt que simplement soulager les symptômes à l'aide de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, on a commencé à traiter les patients le plus précocément et le plus intensivement possible dès le premier stade. L'étude COBRA, à laquelle j'ai contribué, a démontré qu'avec une combinaison de corticostéroïdes, de sulfasalazine et de methotrexate, on pouvait contrôler rapidement la maladie et éviter en grande partie les dommages. La stratégie treat-to-target qui en a découlé a permis d'améliorer encore l'évolution des patients. Les standards du traitement étaient posés. Dans le même temps, les avancées de la recherche fondamentale aboutissaient au développement de biothérapies: la

thérapie anti-TNF (Tumor Necrosis Factor). Ces thérapies ont comme fonction d'inhiber une cytokine (TNF-alpha) impliquée dans les processus inflammatoires.

Depuis, d'autres biothérapies avec de nouvelles cibles sont apparues, offrant plus d'options thérapeutiques.

Toutes ces innovations sont arrivées en pratique au début des années 2000. Les résultats sont extraordinaires puisque selon une étude récente, la grande majorité des patients disposant d'une stratégie ciblée (treat-to-target) correcte n'a pratiquement pas de dommages ni de déclin fonctionnel et la mortalité est redevenue équivalente à celle de la population générale.

Aujourd'hui, les recommandations de l'EULAR se concentrent sur les stratégies ciblées précoces et

La polyarthrite rhumatoïde touche 0,8% de la population

- Soit **85.000 personnes** en Belgique
- Elle se déclare le plus souvent **entre 40 et 60 ans**
- Elle touche **3x plus de femmes** que d'hommes

intensives avec une combinaison de médicaments plus anciens et bon marché qui, implémentée correctement, permet de contrôler une bonne part des patients à moindre coût. Les biothérapies, qui sont bien sûr efficaces mais plus onéreuses, peuvent alors être utilisées pour les patients difficiles à contrôler. Par ailleurs, s'il est évidemment fondamental de disposer de différentes options thérapeutiques, la manière d'organiser les soins, de communiquer avec les patients constituent aussi des facteurs importants. Un bon médicament doit être bien utilisé pour prévenir les effets secondaires possibles et obtenir le maximum d'efficacité. Le prochain défi scientifique à relever consistera à trouver des marqueurs qui permettent d'anticiper la réponse des patients à une thérapie, de pouvoir la prédire, ouvrant la voie à une véritable médecine personnalisée.

A l'heure actuelle, le grand enjeu est d'implémenter ces connaissances. Pour traiter les patients à un stade précoce, il faut que ceux-ci consultent, que les médecins généralistes détectent les signes annonciateurs et que les rhumatologues soient compliants avec les recommandations. Dans cette perspective, le projet patient partenaire vise, avec la collaboration de patients experts, à éduquer les médecins généralistes à la détection précoce de la maladie. En Flandre, quelques 1.500 médecins ont ainsi été formés. Par ailleurs, l'éducation thérapeutique du patient à la maladie et à son traitement constitue un aspect fondamental du management global de la polyarthrite. Ainsi, le partage de la décision thérapeutique (shared

Le rhumatisme psoriasique touche entre 0,1 et 0,2% de la population.

decision) requiert que le patient connaisse la maladie et soit conscient de tous les aspects.»

Les spondylarthrites: avancées majeures et nouveaux défis

Les spondylarthrites (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites réactionnelles) désignent des rhumatismes inflammatoires chroniques caractérisés par des douleurs au niveau de la colonne vertébrale, en particulier de la région lombaire et du bassin mais aussi parfois au niveau des articulations périphériques. Ces maladies qui se déclarent souvent chez de jeunes adultes, entre 16 et 30 ans, adoptent des formes cliniques diverses, ce qui complique parfois le diagnostic clinique. En cas de spondylarthrite ankylosante, une ossification importante consécutive à l'inflammation peut générer une rigidité importante, voire une ankylose complète. Les spondylarthrites peuvent également toucher d'autres articulations (genou, épaule, cheville) et être associées à d'autres symptômes, tels que l'inflammation de l'œil, une maladie inflammatoire de l'intestin ou le psoriasis.

La spondylarthrite ankylosante concerne 0,3% de la population

- Soit environ **35.000 personnes** en Belgique
- Elle touche **2 à 3x plus d'hommes** que de femmes

La cause exacte des spondylarthrites doit encore être identifiée. Une prédisposition génétique – la présence fréquente de l'antigène HLA-B27 – est connue depuis longtemps. D'autres facteurs, comme des inflammations au niveau de l'intestin, pourraient contribuer au déclenchement de la maladie. Ils ont été largement étudiés à l'Université de Gand. Enfin, à l'inverse de la polyarthrite rhumatoïde, elles affectent davantage les hommes que les femmes, avec un rapport de 2 à 3 pour 1. A l'instar de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite est une maladie potentiellement évolutive qui doit être contrôlée aussi vite que possible. «Les avancées réalisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde», souligne le Pr René Westhovens, «ont été appliquées un peu plus tard dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante ainsi que dans le rhumatisme psoriasique. Les médicaments biologiques, les anti-TNF ont montré ici aussi leur efficacité.

Il est toutefois apparu qu'alors que le contrôle de l'inflammation suffit, chez certains patients atteints de spondylarthrite ankylosante, à maîtriser la maladie, exactement comme pour la polyarthrite rhumatoïde, les mécanismes de l'inflammation et d'ossification sont en partie indépendants: le processus d'ankylose peut se poursuivre malgré le contrôle de l'inflammation. Il n'est donc pas possible d'appliquer purement et simplement les principes de traitement de la polyarthrite rhumatoïde à la spondylarthrite ankylosante ou au rhumatisme psoriasique. La recherche se concentre maintenant davantage sur les aspects différentiels dans la pathologie et le traitement de ces troubles.

De nouvelles biothérapies, ciblant d'autres cytokines, comme l'interleukine 17 ou l'interleukine 23, peuvent offrir de nouvelles options thérapeutiques. Enfin, une toute nouvelle classe de médicaments destinés au traitement des maladies

rhumatismales a été récemment mise au point. Il s'agit des inhibiteurs des janus kinases (JAK), des substances qui jouent un rôle dans la transmission de signaux à l'intérieur de la cellule. Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions, mais il s'agit là de biothérapies à prise orale qui élargissent l'arsenal thérapeutique et les solutions potentiellement disponibles. Leur place exacte dans le traitement de ces maladies doit encore être éclaircie».

En l'espace de trois décennies, la rhumatologie a opéré sa révolution, passant de la maîtrise symptomatique à la maîtrise des maladies rhumatismales. De manière inédite, elle a opéré cette transformation profonde à tous les niveaux de la prise en charge et du traitement: changement

de paradigme de traitement, renouvellement des stratégies thérapeutiques, recherche fondamentale, biothérapies innovantes, éducation des médecins et des patients. Mieux, elle poursuit sur sa lancée innovante, épousant les avancées de la recherche et l'essor des biothérapies, pour affiner sa compréhension des mécanismes pathogènes et se doter de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'implémentation de tous ces éléments constitue encore un grand défi.

Nous remercions le Professeur René Westhovens, membre du service de Rhumatologie à l'UZ Leuven et Président de la Société Royale Belge de Rhumatologie, pour son aimable collaboration.