

## La révolution thérapeutique en marche

L'année a été riche en rhumatologie, notamment dans le domaine des rhumatismes inflammatoires. Et de nouvelles avancées devraient être enregistrées en 2012.

**L**e Pr Marie-Christophe Boissier (service de rhumatologie, hôpital Avicenne, Bobigny), vice-président du conseil scientifique de la Fondation Arthritis\*, revient sur les principales avancées de 2011 et présente ce qui fera l'actualité en rhumatologie l'an prochain.

**PANORAMA DU MÉDECIN : Quelles sont les principaux travaux qui ont, selon vous, marqué l'année 2011 dans votre discipline ?**



**PR MARIE-CHRISTOPHE BOISSIER :** Je retiendrais plusieurs avancées, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). À commencer par un projet collaboratif phare entre l'*American College of Rheumatology* (ACR) et l'*European League Against Rheumatism* (Eular), qui viennent de publier de nouveaux critères de

rémission dans la PR. Il s'agit là qu'un tournant important dans la prise en charge, puisque l'utilisation de ces critères permettra désormais d'évaluer l'effet des traitements, et donc d'instaurer le plus tôt possible des thérapies efficaces. Le groupe de travail a établi qu'il y a rémission si le score Sdai est inférieur à 3,3, ou si les patients répondent aux items suivants : un nombre d'articulations douloureuses < 1 ; un nombre d'articulations gonflées < 1 ; une CRP < 1 mg/dl ; une EVA globale patient < 1 (échelle 0 à 10). À noter que l'identification des critères de rémission est en fait la suite logique de l'élaboration des critères de diagnostic et de classification pour la PR, publié en 2010 par les deux mêmes organisations européennes et américaines.

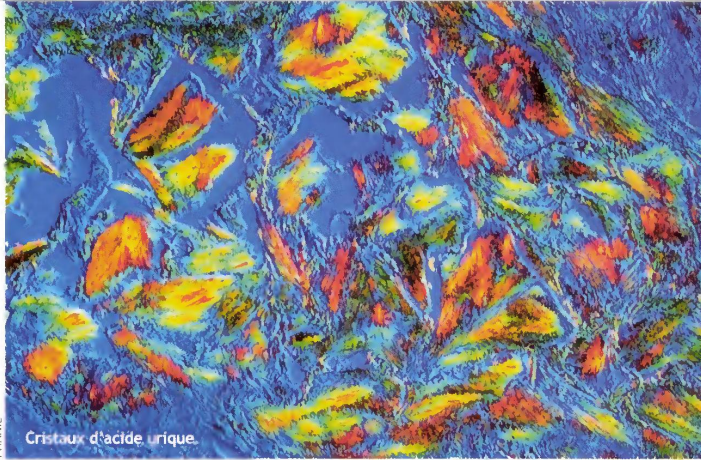
Au-delà de ces progrès essentiels qui permettent de conduire un meilleur diagnostic à un stade plus précoce et une meilleure prise en charge des patients, côté thérapeutique deux pistes de recherche



ont donné cette année des résultats encourageants. Le tofacitinib, molécule développée par Pfizer inhibant une voie de signalisation impliquée dans l'inflammation (inhibiteur de la JAK kinase qui bloque la différenciation des lymphocytes T inflammatoires), permet une amélioration de la maladie à six mois. Autre voie, autre espoir : l'immunothérapie active. Menée par Neovacs, entreprise de biotechnologie française, une étude de phase II multicentrique à laquelle nous participons en tant que centre investigateur est en cours avec le TNF-Kinoïde. Ce candidat médicament est un « vaccin anti-TNF » qui génère une réponse immunitaire naturelle grâce à la production d'anticorps polyclonaux dirigés contre différents épitopes du TNF. Cette stratégie, déjà testée avec succès l'année derrière dans la maladie de Crohn, est particulièrement intéressante, car elle offre une réponse thérapeutique pour les patients ne répondant plus aux traitements par des anticorps monoclonaux, pour lesquels les options thérapeutiques sont très limitées.

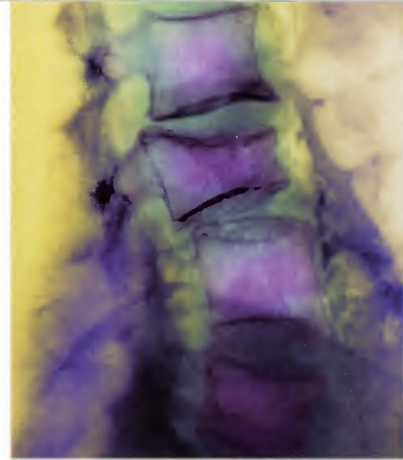
**Pour les autres rhumatismes, quels sont les résultats qui vous paraissent importants ?**

Pour la spondylarthrite ankylosante, de plus en plus d'études montrent que la flore intestinale joue un rôle clé dans l'hyperactivation du système immunitaire. Soulignons par ailleurs que ►►



PHANIE

Cristaux d'acide urique.



BSP

►►► les thérapies ciblant le TNF ont prouvé dernièrement leur efficacité dans le traitement de cette maladie auto-immune, que l'on retrouve chez un certain nombre de patients, associée à la maladie de Crohn.

Dans le domaine de l'arthrose, hélas ... rien de véritablement nouveau. On peut néanmoins signaler une remarquable méta-analyse parue dans *BMJ*, qui a fait un état des lieux concernant l'utilité ou non d'antiarthrosiques d'action lente. Ce travail reposant sur l'analyse d'une dizaine d'études, avec au total plus de 3 800 patients souffrant soit de la hanche soit du genou, a montré que l'utilisation de ce que les auteurs considèrent comme des compléments alimentaires apporte des bénéfices très modestes. Seul point positif, comme le précisent les auteurs : ces antiarthrosiques d'action lente n'ont aucun effet secondaire démontré.

Dans le domaine de la goutte, l'arsenal thérapeutique s'étoffe de plus en plus, notamment chez les patients gouteux difficiles à traiter (ne répondant pas ou présentant une contre-indication aux Ains-colchicine). Un nouveau traitement semble en effet prometteur. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type humain, appelé canakinumab (Ilaris, Novartis), qui neutralise spécifiquement l'interleukine 1 bêta (cytokine de l'inflammation aiguë dans la goutte). La molécule a récemment été évaluée dans des essais contrôlés en double aveugle : les patients ont été traités soit par une dose unique de 150 mg de canakinumab, soit par une injection intramusculaire de triamcinolone. Or au terme de quatre mois de traitement, le canakinumab a réduit de 50 à 60 % le risque de nouvelles crises de goutte. Une nouvelle arme potentielle contre les gouttes réfractaires, trop souvent négligées, à mon sens, alors que nous disposons aujourd'hui de différentes solutions thérapeutiques. Dans tous les cas, rappelons qu'il ne faut pas hésiter à adresser ces patients « réfractaires » vers le spécialiste.

Du côté de l'ostéoporose, on peut citer une vaste étude américaine réalisée auprès de 27 millions de femmes âgées de plus de 45 ans sous bisphosphonate, qui a montré indiscutablement une corrélation entre l'incidence fracturaire et l'inobservance au traitement. Concernant les lombalgies, rien d'extraordinaire à retenir. En revanche, en matière de traitement de la douleur, j'ai identifié une publication « originale » parue dans *Nature Chemistry* sur la découverte d'un analgésique non opoïde, appelé conolidine, extrait d'une plante tropicale, utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Les auteurs qui ont synthétisé la molécule ont constaté (chez la souris) qu'il s'agit d'un puissant analgésique. Une piste de recherche qui représente aujourd'hui une lueur d'espoir, sachant qu'en rhumatologie nous manquons véritablement d'analgésiques non mor-

phiniques pour traiter la douleur. Enfin, dernier point dans le lupus érythémateux disséminé, le belimumab (Benlysta, Human Genome Sciences et GlaxoSmithKline) vient de démontrer son efficacité dans un essai de phase III. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-BaFF capable de bloquer cette cytokine activatrice de lymphocytes B. La molécule sera commercialisée prochainement, ouvrant ainsi l'ère des biothérapies dans cette maladie systémique ... dix ans après la PR !

### Quelles sont les principales avancées que vous attendez pour 2012 ?

On s'attend au développement de nouveaux médicaments dans les maladies inflammatoires comme la PR, ciblant notamment les interleukines (IL-23 et IL-17). Peut-être des traitements actifs sur l'angiogénèse pourraient également voir le jour. De même, des progrès sont à attendre du côté des traitements ciblant les voies de signalisation. Si Pfizer a développé un inhibiteur de JAK kinase (tofacitinib), d'autres cibles (mapkinase, etc.) sont à l'étude en phase I. Pour conclure, nous attendons les résultats des essais sur le « vaccin anti-TNF » pour la PR, développé par **Neovacs**. J'ajoute enfin que notre équipe débute

en 2012 une enquête épidémiologique sans précédent visant à mieux définir les facteurs environnementaux des maladies rhumatismales. Notre travail s'appuiera sur l'analyse des résultats de l'enquête épidémiologique Nutrinet, coordonnée par le Pr Serge Hercberg (Inserm U 557). **ENTRETIEN CORINNE DRAULT PEZARD**

\* Fondation ayant pour but de promouvoir et soutenir la recherche pour les rhumatismes les plus graves.

Conflit d'intérêts : le Pr Marie-Christophe Boissier déclare participer à des interventions ponctuelles pour Neovacs.

### EN SAVOIR PLUS

#### ► Quelques références

- Felson DT, et al. Critères de rémission pour la polyarthrite rhumatoïde. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13.
- Aletha, et al. Critères de diagnostic de la PR. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-9.
- Wandel S, et al. Effets des anti-arthrosiques. *BMJ* 2010;341:c4675 doi : 10.1136/bmj.c4675
- Schlesinger N, et al. Le canakinumab, un nouveau traitement de la goutte. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 264.
- Tarselli M, et al. La conolidine, un puissant analgésique. *Nature Chemistry* 2011;3,449-53.
- Navarra SV, et al. Lupus : un nouveau traitement plein d'avenir. *Lancet* 2011;337:721-31.