

# ENSEMBLE contre les RHUMATISMES

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE  
MONSIEUR EMMANUEL MACRON  
PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE



à l'initiative de



8<sup>ÈME</sup> ÉDITION

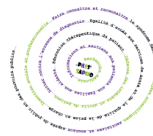
DE LA RENCONTRE CHERCHEURS - PATIENTS

## NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES (RIC) : AU-DELÀ DES BIOTHÉRAPIES ?

**MARDI 12 OCTOBRE 2021 - 18H30**

Webconférence en direct ou en replay sur  
<https://www.ensemblecontrelesrhumatismes.org>

Associations de malades



Avec le soutien de



# JOURNAL DE LA «WEB-RENCONTRE»

## INTRODUCTION

### ENSEMBLE CONTRE LES RHUMATISMES 2021 : LE 12 OCTOBRE À 18H30, RETROUVONS-NOUS ENSEMBLE SUR LE WEB !

La Journée mondiale de sensibilisation sur les rhumatismes et les maladies musculo-squelettiques (RMS), le World Arthritis Day, créée il y a 25 ans et célébrée chaque année le 12 octobre, est une occasion unique pour les patients, mais aussi les chercheurs et les cliniciens du monde entier, de se réunir, d'être visibles et de faire entendre leur voix !

Depuis 2014, l'initiative Ensemble contre les rhumatismes (ECR, <https://www.ensemblecontrelesrhumatismes.org>) a rejoint ce mouvement international : ECR vise à la fois à fournir une information fiable et au plus près des attentes des malades, et à promouvoir la recherche médicale en rhumatologie, auprès des patients, du grand public, des décideurs institutionnels et des politiques. L'objectif étant à terme de contribuer au développement de nouvelles solutions thérapeutiques contre les maladies des os et des articulations qui touchent un quart de la population française.

Le thème qui a été choisi cette année par les associations partenaires d'ECR est celui des « Nouveautés thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) ». Au début des années 2000, l'arrivée des biothérapies, et notamment les anti-TNF, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). 20 ans plus tard, où en est-on des biothérapies ? Existe-t-il de nouvelles pistes à explorer dans ce domaine ? Des traitements innovants, appelés « inhibiteurs de Jak » ou « JAKi », ont vu le jour récemment : de quoi s'agit-il ? Qu'apportent-ils de plus que les biothérapies et à qui pourront-ils bénéficier ? Comme les vaccins développés contre la Covid-19, peut-on imaginer soigner les rhumatismes inflammatoires chroniques à l'aide de l'ARN messenger ? De façon générale, peut-on envisager, dans un futur proche, une médecine personnalisée qui prenne mieux en charge la fatigue et la douleur qui impactent tant la qualité de vie des patients ?

Autant de questions, et bien d'autres encore, seront traitées lors de cette web-conférence, par le Professeur Jean Sibilia, professeur des universités, praticien hospitalier en rhumatologie et doyen de la Faculté de médecine à Strasbourg. Les porte-paroles des associations, mesdames Fabienne Lacombe (Association France Spondyloarthrites) et Bénédicte Charles (Association France Psoriasis) exposeront quant à elles le point de vue des malades sur leur prise en charge et la gestion de leurs symptômes.

Nous vous invitons donc à nous rejoindre, nombreux, le 12 octobre à 18h30 sur le site <https://www.ensemblecontrelesrhumatismes.org/> et à échanger via le chat, pour que cette édition 2021 soit un succès encore plus grand que les années précédentes !



**Une nouveauté cette année : il y aura une retransmission signée par des traducteurs, pour permettre à un plus grand nombre de personnes d'assister à cet événement !**

La web-conférence sera ensuite accessible en replay sur le site de ECR.

**Professeur Francis Berenbaum (AP-HP /Inserm)**

## QUI SOMMES-NOUS ?

L'initiative Ensemble Contre les Rhumatisme (ECR) fédère depuis plusieurs années de nombreuses associations de malades, des chercheurs, des professionnels de santé pour communiquer sur la nécessité de reconnaître la prévention et le traitement des rhumatismes et des maladies musculosquelettiques comme une priorité de santé publique. ECR met en avant la recherche médicale qui fait de grands pas d'année en année dans toutes les disciplines : immunologie, inflammation, génétique, épidémiologie clinique, biotechnologies, etc. Cependant la part de la recherche, nationale ou internationale, consacrée aux rhumatismes reste toujours insuffisante face aux défis que représentent ces maladies chroniques.

## ORATEURS

## JEAN SIBILIA



Professeur des universités et praticien hospitalier en rhumatologie, le Pr Jean Sibia est aussi doyen de la Faculté de médecine à Strasbourg.

## FABIENNE LACOMBE



Directrice de l'Association France Spondyloarthrites, sous la présidence de Mme Lafarge, Mme Lacombe met en œuvre les décisions du conseil d'administration et favorise le développement de l'association dans le respect du projet associatif.

## BENEDICTE CHARLES



Présidente de l'Association France Psoriasis, Mme Charles est elle-même atteinte de rhumatisme psoriasique et a été pendant plusieurs années « écoutante » au sein de l'association. Elle est en contact avec plusieurs centaines de patients chaque année.

## MODÉRATEURS

## MARIE-ANGE LITADIER-DOSSOU NATHALIE GRIVEL

Service Sciences et société de l'Inserm



Inserm/Begouen, Etienne

Aviesan, Inserm



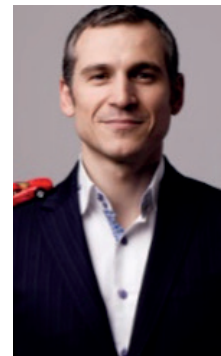
## YOSRA MESSAI

Fondation Arthritis



## LIONEL COMOLE

Fondation Arthritis



## FRANCIS BERENBAUM

Hôpital Saint-Antoine, Inserm, Paris



Inserm/Begouen, Etienne

## ENTRETIEN

### 4 questions au Professeur Jean Sibia

**// Cela fait 20 ans environ que les premières biothérapies ont vu le jour et ont révolutionné la prise en charge des malades. Les chercheurs ont-ils fait le tour des biothérapies ou est-ce encore un champ de recherche important ? Si oui, quelles pistes sont explorées ?**

Les biomédicaments [1] actuels sont une avancée formidable mais ils ne règlent pas « tout ». Ces médicaments permettent de mieux contrôler les maladies inflammatoires, avec des rémissions durables mais ils ne « guérissent » pas. Il y a donc des « besoins thérapeutiques » qui doivent encore être étudiés. Il faut notamment :

- Préciser encore plus « finement » les bonnes indications. Ainsi, des tests théranostiques (contraction de « thérapie » et « diagnostique ») sont en cours de développement : l'objectif est de donner aux cliniciens les moyens de mettre en place un plan de traitement personnalisé pour chaque patient en contrôlant l'efficacité du traitement, en anticipant les échappements thérapeutiques et autres effets secondaires inhérents à ces biomédicaments ;
- Etudier les associations de traitements ciblés en recherchant des « cibles synergiques », permettant ainsi de maximiser l'efficacité des traitements ;
- Connaître encore mieux les risques potentiels au long cours de ces traitements ;
- Trouver de nouvelles « cibles thérapeutiques » en décryptant mieux les acteurs du système immunitaire et notamment ceux impliqués dans les maladies inflammatoires ;
- Mieux comprendre la réponse immunitaire pour imaginer des stratégies d'immunomodulation plus régulatrices et donc préventives.

Il est aussi important de bien analyser l'impact de ces médicaments sur la qualité de vie des patients. Pour ce faire, il faut associer les patients à l'évaluation des traitements et des stratégies thérapeutiques et, au-delà, aux structures de réflexion et de recherche. C'est une raison nouvelle d'une forme de démocratie sanitaire plus participative.

« Il faut associer les patients à l'évaluation des traitements et des stratégies thérapeutiques et, au-delà, aux structures de réflexion et de recherche. »

**Depuis 2-3 ans, des nouvelles molécules appelées « JAK-inhibiteurs ou JAKi » ont reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence du médicament (ANSM). De quoi s'agit-il ? Comment agissent ces médicaments et à qui sont-ils destinés ? Du côté des patients, ces nouvelles molécules suscitent des interrogations, mais surtout de l'espoir. Est-ce la même chose du côté des chercheurs ?**

Les inhibiteurs des JAK, appelés JAKi, sont de petites molécules qui agissent comme des modulateurs du système immunitaire (ou immunomodulateurs) ciblés dans de nombreuses maladies inflammatoires. Ce ne sont pas des biomédicaments mais des molécules chimiques administrées par voie orale (per os). Ces JAKi ont l'avantage d'être très efficaces, avec une efficacité comparable aux biomédicaments, et bien tolérés. Ils agissent en bloquant partiellement la machinerie des cellules immunitaires les plus actives, ce qu'on appelle la « signalisation intracellulaire ». Ainsi ils sont capables de rétablir une forme d'équilibre avec une réduction nette de l'activation du système immunitaire et donc de l'inflammation. Ces molécules ne sont pas si récentes que ça : elles sont en effet développées depuis plus d'une vingtaine d'années et sont déjà utilisées depuis près de 10 ans dans certains pays comme les Etats-Unis. Comme pour tous les immunomodulateurs ciblés, il est important de connaître le rapport bénéfice/risque notamment pour des administrations très prolongées, pendant plusieurs années. Si l'efficacité est maintenant parfaitement démontrée, une surveillance très rigoureuse

est en cours pour savoir si ces molécules peuvent augmenter le risque de complications cardiovasculaires et peut-être de cancer. C'est un sujet très important qui était déjà l'objet de débats avec les immunosuppresseurs classiques, comme l'azathioprine et le cyclophosphamide. Il faut rester très attentif : ces JAKi sont donc une avancée mais il faut continuer à apprendre à mieux les manier. Comme dans le cas des biomédicaments, des recherches importantes sont menées pour identifier de nouveaux inhibiteurs de la signalisation cellulaire, que cela soit de la voie JAK/Stat ou d'autres voies, afin de mieux contrôler l'inflammation aigüe et chronique.

« Ces inhibiteurs des JAK sont une avancée mais il faut continuer à apprendre à mieux les manier. » »

**// Lors de la crise de la Covid-19, nous avons assisté à un bouillonnement scientifique qui a conduit notamment au développement de vaccins, dans un temps record, basés sur des technologies innovantes dites à « ARN ». Peut-on imaginer que cette technologie innovante puisse être déclinée dans le champ de la recherche sur les maladies musculo-squelettiques ? Si oui, comment ?**

De nombreuses perspectives thérapeutiques existent dans les maladies inflammatoires, le but étant de trouver de nouveaux traitements plus performants et si possible mieux tolérés. La piste des ARN thérapeutiques en est une grâce aux projets actuels qui ont permis la synthèse d'ARN messenger [2] plus stables donc administrables plus facilement, notamment sous une forme « enrobés dans des petites particules de graisses » (appelées « nanoparticules lipidiques »). Il est important de rappeler que cette stratégie n'est pas une thérapie génique car elle ne modifie pas le génome des cellules ! L'ARN messenger injecté porte une information « choisie », permettant de fabriquer une protéine donnée. Tout est donc dans le choix de cette information. Rien n'est magique ! Pour être efficace, il faudrait être capable de déterminer le « bon » message « immunomodulateur » que l'on veut délivrer à la cellule par l'injection d'un ARN messenger. Il y a de nombreuses options qu'il faudra tester et évaluer.

L'avantage des ARN messenger est la simplicité de leur synthèse, la flexibilité des modifications que l'on peut apporter à leur structure, et la facilité d'administration mais il reste différentes questions dans les maladies inflammatoires comme par exemple la stratégie d'administration (dose, fréquence,...).

« Pour être efficace, il faudrait être capable de déterminer le « bon » message « immunomodulateur » que l'on veut délivrer à la cellule par l'injection d'un ARN messenger. Il y a de nombreuses options qu'il faudra tester et évaluer. » »

**// Qu'en est-il de thérapies innovantes pour prendre en charge la fatigue des patients ?**

La fatigue est un symptôme fréquent et souvent très gênant pour les patients. Malheureusement, les traitements immunomodulateurs sont souvent peu efficaces sur ce symptôme. Les mécanismes de la fatigue post infection ou post inflammation sont encore mal connus mais de nombreuses recherches sont en cours. Une meilleure connaissance du système « psycho-neuro-immuno-endocrinien » est fondamentale. Il est possible que l'inflammation chronique et le stress puissent modifier le fonctionnement de ce système complexe menant à des tableaux cliniques de fatigue, de douleurs chroniques et même à des manifestations neuropsychiatriques diverses. Il est important de réfléchir à l'action des immunomodulateurs sur ce système « psycho-neuro-immuno-endocrinien » et les recherches doivent se poursuivre dans ce domaine. Il serait utile à terme de développer des stratégies de modulation du système pour essayer de mieux contrôler la fatigue.

« Il est important de réfléchir à l'action des immunomodulateurs sur ce système « psycho-neuro-immuno-endocrinien » et les recherches doivent se poursuivre dans ce domaine. » »

[1] Biomédicament (ou médicament biologique) : médicament produit par un organisme vivant par opposition aux substances produites par voie chimique, souvent qualifiées de petites molécules chimiques.

[2] ARN messenger : copie transitoire d'une portion d'ADN, appelée « gène », et qui porte l'information (d'où son nom d'ARN « messenger ») permettant la fabrication de la protéine codée par ce gène.



## NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES RIC – AU DELÀ DES BIOTHÉRAPIES

### Le point de vue des patients

Présenté par Fabienne Lacombe et Bénédicte Charles

#### LES BIOTHÉRAPIES COMME SOURCE D'ESPOIR ...

L'arrivée des premières biothérapies il y a 20 ans a été perçue par un grand nombre de patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) comme une réelle innovation, voire même une révolution médicale. Ceux-ci témoignent depuis plusieurs années d'une amélioration de leur qualité de vie au quotidien, avec des douleurs amoindries, voire même pour certains, disparues. Leurs spécialistes peuvent enfin parler de rémission sous traitements, même si la guérison n'est pas encore d'actualité. Ces traitements permettent ainsi aux patients de retrouver une vie au quotidien quasi normale et pour ceux qui avaient des RIC sévères, d'éviter d'avoir des atteintes très lourdes.

« Ma vie avant la biothérapie ? C'est très simple, je n'avais plus de vie ... J'étais constamment en poussées XXL, j'étais sur le point de perdre mon travail, je ne pouvais plus conduire, je n'arrivais plus à dormir, me lever du lit, à me baisser, à m'habiller et tout ce qui va avec. On avait épuisé tout l'arsenal thérapeutique et après 15 ans d'AINS, plus rien ne soulageait mes douleurs extrêmes.

La biothérapie en 2001 est venue à point nommé !

La veille, j'étais grabataire, je ne pouvais plus mettre un pied devant l'autre et le lendemain au réveil après 15 ans d'insomnie due à la douleur, j'ai cru que je rêvais ! Pour la première fois j'avais passé une nuit entière à dormir d'une traite, sans douleurs, à pouvoir mettre mes chaussettes (seule), à marcher, je ne pouvais pas le croire, j'avais l'impression que mon corps était anesthésié. Je ne m'attendais absolument pas à un tel résultat, c'était au-delà de tous mes (nos) espoirs.

Après cette hospitalisation, une nouvelle vie a commencé, mon corps a rajeuni de 15 ans, j'ai repris mon travail, le sport, mes activités ... J'ai voulu rattraper tout le temps perdu mais ceci est malheureusement impossible, j'ai dû me réadapter à ma nouvelle vie, mais lorsqu'on a plus de douleurs c'est beaucoup plus facile. »

**Témoignage d'Isabelle**

#### LES LIMITES ACTUELLES DES BIOTHÉRAPIES PERÇUES PAR LES PATIENTS

Pendant, il reste des zones d'ombre pour les patients : d'une part, ces traitements sont associés à des contraintes logistiques et organisationnelles : injection tous les 15 jours, nécessité d'anticiper ses déplacements, contraintes liées à la conservation à 4°C des produits, ... D'autre part, ils peuvent générer des effets secondaires indésirables importants comme une grosse fatigue après injection. Vient s'ajouter à cela une certaine lassitude liée au fait de devoir prendre le traitement en continu, sans possibilité de l'arrêter même si la maladie est stabilisée (ou alors uniquement au cas par cas), du fait du risque de retour des douleurs et des poussées. Sans parler des personnes chez qui ces traitements ne marchent pas ou plus et qui se retrouvent ainsi dans une impasse thérapeutique...

Enfin, les biothérapies soulèvent aussi des interrogations auprès de certains patients notamment concernant leur compatibilité avec une éventuelle grossesse ou leur impact sur la fertilité masculine ou sur la libido.

## LES ATTENTES ET LES ESPOIRS DES PATIENTS A L'ÉGARD DES INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nombre de patients atteints de maladies chroniques nécessitent une prise en charge globale, continue et multidimensionnelle. Que peut alors espérer tout patient souffrant de RIC, des innovations thérapeutiques ? « Efficace », « supportable », « adaptée », « globale » sont des termes qui reviennent souvent dans la bouche des personnes directement concernées. Est-ce utopique de rêver d'un traitement qui, un peu comme une baguette magique :

- serait efficace sur une longue durée, avec seulement une ou deux prises par an ?
- ne rajouterait pas de l'inconfort par des effets secondaires ?
- prendrait en compte aussi bien la fatigue, liée à la fois à la maladie et aux traitements, que la douleur ? Dans le terme douleur, le patient inclut à la fois celle très vive, au moment des poussées et qui est déjà assez bien gérée par les traitements actuels, mais surtout la douleur à plus ou moins bas bruit, celle ressentie au quotidien, qui ne passe jamais vraiment et force le patient à apprendre à vivre avec. La solution attendue serait bien évidemment une disparition totale de toutes ces douleurs !
- serait personnalisé pour chaque patient et qu'il ne s'agisse pas d'un protocole de soin standardisé, commun à tous les patients ? Le souhait des patients serait que les professionnels de santé aient les outils pour identifier au plus vite le meilleur traitement adapté pour gagner en temps et en efficacité.
- permettrait une prise en charge globale du patient, notamment s'il est atteint de plusieurs pathologies (articulaires, digestives ...) comme on le voit souvent dans les RIC ? N'est-on pas en droit d'attendre d'un traitement qu'il soit capable de traiter en même temps les différents symptômes ?

Parmi ces innovations, figurent les inhibiteurs de la protéine JAK qui suscitent des interrogations de la part des patients atteints de RIC, mais aussi et surtout beaucoup d'espoir : de quoi s'agit-il ? Que ciblent-ils ?

Pour quel type de pathologies ces nouveaux traitements sont-ils prometteurs ? Est-ce qu'ils vont vraiment apporter une réponse aux échappements thérapeutiques existants ou aux limites des traitements actuels ?

« J'ai une forme grave de spondylarthrite. J'ai commencé par le parcours de soins classiques avec la mise en place de plusieurs AINS. Mais ayant des symptômes digestifs associés, je n'ai pas pu les supporter. J'ai ensuite essayé la cortisone qui n'était pas suffisamment efficace et donc je suis vite passé aux biothérapies.

J'ai essayé 3 anti-TNF différents. Tous ont été très efficaces sur mes articulations, certains aussi sur mes symptômes digestifs mais malheureusement j'ai eu, avec les 3, des symptômes cardiaques importants : fatigue, essoufflement, incapacité de faire le moindre effort, douleur thoracique. Continuer les traitements n'était donc pas envisageable au vue de la sévérité des effets secondaires.

Nous sommes ensuite passés à une autre biothérapie. J'ai eu une très bonne amélioration articulaire et sur la fatigue mais mes symptômes digestifs se sont aggravés et sont devenus très handicapants. J'ai donc dû arrêter aussi ce traitement.

La dernière alternative était les inhibiteurs de JAK. Ils ont une bonne efficacité sur l'inflammation articulaire et digestive donc on espérait qu'ils puissent améliorer les deux. A l'heure actuelle, j'en prends depuis 1 mois et les résultats sont déjà très prometteurs : beaucoup moins de douleurs articulaires, presque plus de douleurs digestives, la fatigue s'est améliorée et j'ai très peu d'effets secondaires. »

**Témoignage de Yannick**

D'autres innovations thérapeutiques, comme les nanobiotechnologies ou les technologies à base d'ARN, largement médiatisées lors de la crise sanitaire liée à la COVID-19, sont aussi source d'espoir mais elles restent encore incomprises pour la très grande majorité des patients. Il leur semble donc essentiel d'être correctement informés sur le sujet et d'avoir un éclairage de la part de spécialistes et des pistes de réflexion.

### **INNOVATION AUSSI DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT**

Enfin, en lien avec ces innovations thérapeutiques, les patients se questionnent aussi sur la possibilité d'innovation dans les modalités de leur prise en charge.

Dans un avenir plus ou moins proche, qui prescrira ces traitements innovants au patient ? Qui gèrera son suivi ? Est-ce que le spécialiste, notamment le rhumatologue au sein d'un hôpital, restera l'interlocuteur privilégié ou peut-on imaginer, à terme, une implication plus forte du médecin de ville et une meilleure collaboration entre les différents professionnels de santé ? Est-ce que de nouveaux outils comme la téléconsultation ou la création d'un espace numérique santé efficace et bien coordonné, se développeront pour améliorer le suivi de routine sous traitements et le partage d'information, afin de faciliter ainsi le quotidien du patient ?

L'innovation résidera aussi dans une meilleure reconnaissance du patient et des problèmes qu'il rencontre. Sur ce point, l'éducation thérapeutique des patients (ETP) qui vise à les aider à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, tout en adaptant les solutions à leurs besoins spécifiques, a donc toute sa place. Son offre devrait d'ailleurs être élargie.

« La grande innovation que les patients découvrent pendant les séances d'ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) sont les applications sur leur téléphone portable pour les aider [notamment] dans leur prise de médicaments ou dans la gestion de leur douleur. Beaucoup d'associations ont développé ce type d'applications pour faciliter la vie des malades et l'expliquer au cours des ETP. Il y a aussi l'entrée des médecines dites douces ou parallèles dont NOUS POUVONS ENFIN PARLER comme l'hypnose, le yoga, le massage de bien être, ... Enfin, une autre grande nouveauté [réside dans le fait de] sortir les patients de l'hôpital pour les ETP : dans le GRAND EST, ce sont les professionnels libéraux qui se déplacent au plus près des patients et pour le patient cela compte beaucoup psychologiquement. »

**Témoignage de Ghislaine**



## À VOIR, À LIRE ...

### SITE WEB GRAND PUBLIC DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE

- ▶ Les traitements de fond

<https://public.larhumatologie.fr/les-traitements-de-fond-definition>

### LES DOSSIERS D'INFORMATION DE L'INSERM

- ▶ Notamment le dossier général sur les maladies auto-immunes (<https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/>) ainsi que les dossiers spécifiques de certains RIC.

<https://www.inserm.fr/dossier/>

### FONDATION ARTHRITIS

- ▶ Projet Cure RA :

<https://fondation-arthritis.org/projets/projet-cure-ra/>

### REVUE MEDECINE/SCIENCES

- ▶ Le numéro spécial de la revue Médecine/Sciences Volume 35 / No 12 (Décembre 2019) sur les « anticorps monoclonaux », notamment les articles :

<https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/abs/2019/12/contents/contents.html>

- J. Morel et D. Mulleman, « Rhumatologie, la multitude des options », Med Sci (Paris) 2019 ; 35 :1029

- X. Pivot et P. Goupille, « Anticorps biosimilaires versus princeps - L'expérience en rhumatologie et les biosimilaires du trastuzumab en oncologie », Med Sci (Paris) 2019 ; 35: 1137-1145»

- ▶ H. Watier, « Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... De quoi faut-il parler ? », Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 567-575