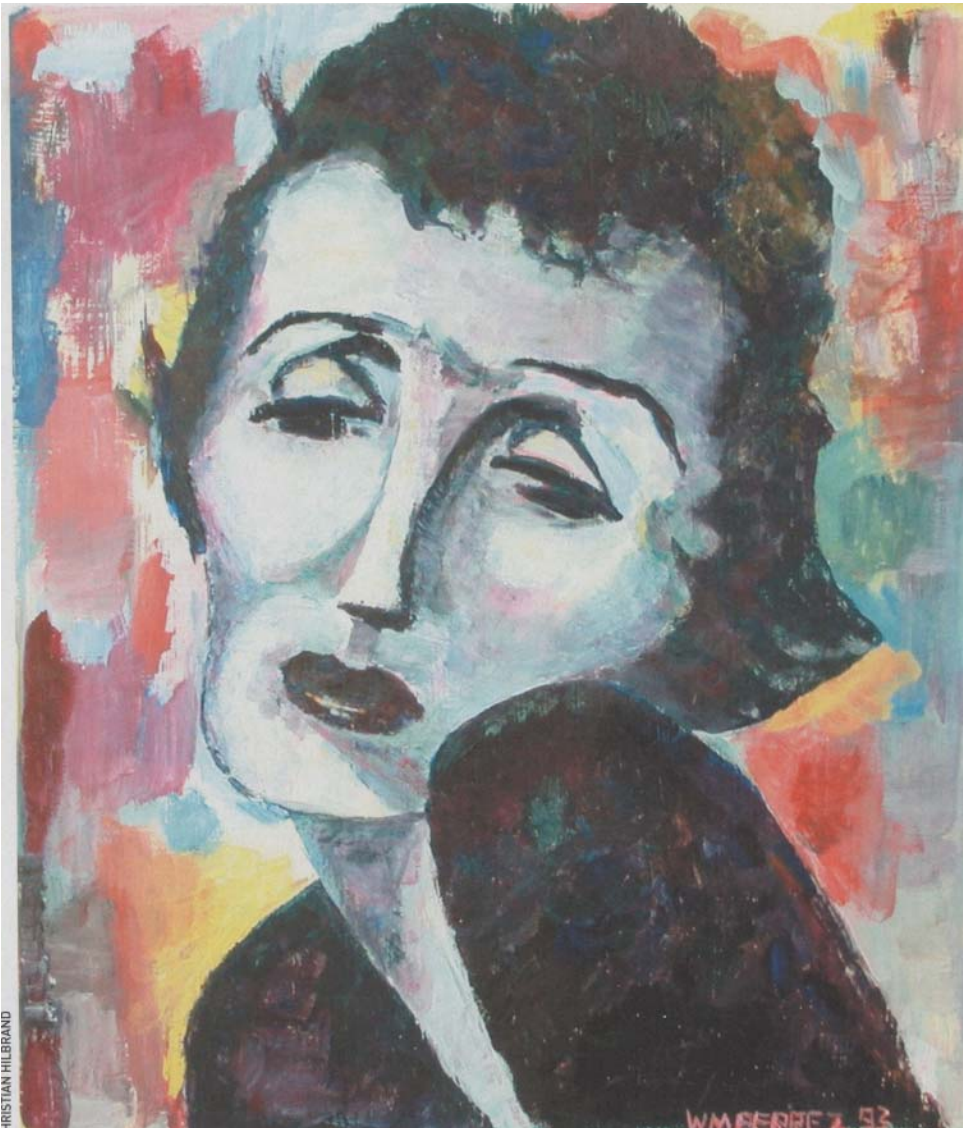


ARTHRITES

Le soulagement

Depuis cinq ans, grâce à l'arrivée des biothérapies et à l'utilisation ciblée de traitements combinés, la rémission de la polyarthrite est devenue possible. Explications du Dr Guerne, rhumatologue aux Hôpitaux universitaires de Genève.



Autoportrait de Walburga Maria Perrez (28.1.1936 - 6.1.1998). Cette habitante de Lucerne est devenue artiste et a traduit en peinture ses souffrances, après que la polyarthrite, apparue dans la quarantaine, l'oblige à abandonner son emploi de gérante.

Malades et médecins se mettent à croire au miracle. Les personnes souffrant d'une forme grave de polyarthrite rhumatoïde ne sont plus nécessairement condamnées à souffrir inexorablement, et à voir leurs membres se déformer. Mais les traitements, agressifs, nécessitent un suivi et des contrôles réguliers.

«Cela a été spectaculaire.» L'arrivée des biothérapies a bouleversé la vie de Georgina Egger, qui côtoyait la douleur depuis l'âge de 21 ans. En vingt ans de maladie, elle a eu l'occasion d'essayer tous les traitements. «Avec ce nouveau médicament (le Remicade, voir ci-dessous), ce furent deux ans et demi de résurrection. Les plus belles années de ma vie!» Malheureusement, avec le temps, l'activité de ce médicament s'est essoufflée. Le second (l'Enbrel) le remplace depuis trois mois, avec un peu moins de bonheur.

Une inflammation des articulations
Maladie inflammatoire, qui déforme et détruit progressivement les articulations, la polyarthrite rhumatoïde touche 70 000 personnes en Suisse et quelque 50 millions dans le monde. Elle concerne, en effet, 1% de la population environ et affecte en majorité des femmes. Elle évolue par poussées, tout comme la spondylarthrite ankylosante, un peu plus rare. Cette dernière prédomine chez les hommes, débute un peu plus tôt-entre 20 et 30 ans - et atteint surtout les articulations de la colonne vertébrale et du bassin.

Ces maladies ne doivent pas être confondues avec l'arthrose, une affection beaucoup plus fréquente mais moins agressive, provoquée par la sollicitation excessive des articulations ou par une fragilité du cartilage. La polyarthrite rhumatoïde est, elle, une maladie auto-immune, une erreur du système immunitaire qui s'attaque à la synoviale (la membrane qui tapisse l'intérieur des articulations), puis au cartilage et à l'os. Jusqu'à ces dernières années, un tiers des patients environ devaient composer avec une invalidité croissante et connaissaient une fin prématurée. Le traitement reposait essentiellement sur des anti-inflammatoires, dont les corticoïdes, et sur des immunosuppresseurs dont le plus connu est le Méthotrexate. Et quand nécessaire, sur la chirurgie.

L'arrivée des biothérapies a révolutionné le traitement de la polyarthrite comme de

beaucoup d'autres maladies inflammatoires. Ces molécules recombinantes issues du génie génétique font taire la douleur presque instantanément chez les personnes qui n'ont pas d'érosions trop importantes, et stoppent ou ralentissent considérablement l'évolution de la maladie. Les premières molécules, des anti-TNF, bloquent le TNF (*tumor necrosis factor*), une protéine qui joue un rôle essentiel dans les manifestations de l'inflammation propre aux maladies auto-immunes. Deux produits sont déjà commercialisés depuis quelques années, le Remicade et l'Enbrel; un troisième, l'Humira, est disponible en Suisse dans le cadre d'études et sera commercialisé très prochainement. D'autres molécules sont annoncées, comme le Kineret - qui inhibe non pas le TNF mais une protéine de même nature, l'interleukine 1.

Introduites en Suisse il y a cinq ans, les premières biothérapies n'étaient prescrites que dans des conditions très strictes, dans le cadre du programme national SCQM (Swiss Clinical Quality Management) initié par le service de rhumatologie de l'Université de Zurich. Aujourd'hui, bien que tout rhumato-

logue puisse les prescrire, elles restent réservées aux malades chez qui les traitements classiques ne donnent pas satisfaction. Ceci, pour différentes raisons.

Nouveau: les biothérapies

Ces médicaments issus du génie génétique sont très coûteux (entre 20 000 et 25 000 francs par an), et leur production, longue et complexe, peine à couvrir la demande mondiale. Et leurs effets secondaires ne sont pas négligeables. L'an dernier, les mises en garde sur le Remicade, le premier médicament de cette classe, ont été renforcées suite à 200 décès dans le monde (sur 200 000 malades traités, selon le quotidien *Libération*). Les biothérapies sont en effet susceptibles d'aggraver une insuffisance cardiaque et de favoriser des infections graves, telle la tuberculose. Elles peuvent s'accompagner de nombreux autres troubles souvent plus bénins.

A noter aussi que l'efficacité surprenante des biothérapies ne se manifeste pas dans tous les cas (voir le témoignage de Josianne Monney) et qu'elles ne permettent pas toujours de faire l'économie des

anciens médicaments. C'est ainsi qu'en complément à la biothérapie, Georgina continue à prendre un immunosuppresseur (du Méthotrexate) et des anti-inflammatoires pour soulager les douleurs provoquées par ses articulations en partie détruites. *«Il faut dire que j'ai une polyarthrite extrêmement agressive, explique-t-elle. Il ne s'agit pas seulement de lutter contre l'inflammation mais de soulager les douleurs dues à l'érosion articulaire, avec tous les problèmes mécaniques que cela peut poser. Cela fait beaucoup de traitements et de pilules. Mais depuis vingt ans, je ne me pose même plus la question, je fais avec.»*

Les biothérapies se justifient largement lorsque les traitements standards ne font pas ou plus d'effets car la polyarthrite rhumatoïde, dans sa forme grave, entraîne des dommages importants.

Le traitement standard

Heureusement, la plupart des malades répondent bien aux médicaments classiques, surtout lorsqu'ils sont utilisés judicieusement en association. Il n'est donc pas nécessaire de leur prescrire une biothérapie.



Plus parlante que sur une photographie, la main tragiquement déformée de Walburga Maria Perrez, peinte par elle-même.

Dès l'apparition de la maladie, on s'efforce de soulager les douleurs et les signes d'inflammation en prescrivant des anti-inflammatoires. Le traitement de première ligne, purement symptomatique, est associé à des médicaments de fond, des immunosuppresseurs en particulier, qui agissent plus lentement mais sont capables de ralentir l'évolution de la maladie, voire dans les meilleurs cas de stopper complètement les déformations et les destructions articulaires.

Depuis quelques années, on a tendance à associer deux ou trois médicaments qui ciblent des sites différents dans les processus inflammatoires. Ces multithérapies peuvent se montrer aussi efficaces que les nouvelles molécules de biothérapie, tout en étant beaucoup moins coûteuses. Mais elles entraînent aussi certains risques, notamment d'infection: *«Les traitements de fond classiques les plus efficaces diminuent la réponse immunitaire, précise le Dr Pierre-André Guerne, chargé de cours à la division de rhumatologie des Hôpitaux universitaires de Genève et membre consultant du SCQM. Ce sont des immunosuppresseurs et l'on ne peut pas en abuser. Les risques d'infection sont réels mais bien connus et maîtrisables. Mais maintenant on sait à quelles doses les prescrire pour stopper l'inflammation sans risques excessifs, et quels contrôles effectuer pour prévenir les effets secondaires.»*

Efficaces dans la plupart des cas pour soulager les douleurs et ralentir, à des degrés divers, l'évolution de la maladie, ces médicaments puissants sont plus ou moins bien tolérés, mais il faut souvent en changer. A l'exception du Méthotrexate, la durée de vie d'un traitement de fond n'est que de

dix-huit mois environ. Face à une maladie agressive, la «valse des médicaments» est donc inéluctable. Dès que l'un d'eux devient moins actif ou déploie des effets secondaires insupportables, le médecin en propose un autre.

La mise sur le marché de nouvelles molécules est toujours un événement attendu. Le combat n'est pas terminé. Le médicament qui guérit définitivement la polyarthrite n'existe pas encore.

Améliorer le diagnostic

«Il est essentiel d'agir dès les premiers signes de la maladie», répète le Dr Guerne, partisan d'un traitement énergique immédiat. Et de mentionner une étude récente qui montre l'efficacité surprenante d'un antibiotique, la Minocycline. Ce médicament, utilisé habituellement contre l'acné, a permis d'atteindre 40% de rémissions totales et 80% de très bonnes améliorations lorsqu'il est administré à des patients atteints de polyarthrite débutante (moins d'un an).

Encore faut-il que le diagnostic soit posé rapidement. La tâche est parfois malaisée. A ses débuts, la polyarthrite rhumatoïde ne se distingue souvent guère d'autres affections, virales notamment. Certes, diverses mesures biologiques - vitesse de sédimentation, facteurs rhumatoïdes, etc. - permettent de donner des indications sur le pronostic. Mais il faudrait élargir ces critères pour pouvoir prédire la gravité de la maladie avant même l'apparition des symptômes afin de *l'«étouffer dans l'œuf»*. Des études sont en cours.

Contre les maladies auto-immunes

De plus en plus de maladies inflammatoires seront traitées par les anti-TNF existants ou d'autres biothérapies en expérimentation. En rhumatologie, outre la polyarthrite rhumatoïde et des arthrites de l'enfant, ces médicaments issus du génie génétique devraient être utilisés prochainement contre la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Par ailleurs, le Remicade est déjà autorisé pour la maladie de Crohn, une atteinte digestive. Et des essais sont en cours dans les uvéites (affection oculaire), le psoriasis et le lupus érythémateux disséminé, qui réagit parfois positivement, alors que, paradoxalement, il est aussi déclenché par ces traitements. En revanche, les anti-TNF sont totalement contre-indiqués en présence d'une sclérose en plaques.

Déçue par les biothérapies

Josianne Monney n'a malheureusement pas vu sa vie s'améliorer du jour au lendemain avec l'arrivée des biothérapies. Depuis 1990, sa polyarthrite évolutive ne lui a laissé aucun répit et les phénomènes inflammatoires n'ont cessé de se manifester, malgré le recours à toute la panoplie des drogues existantes. Il faut dire que, depuis 1994, elle a subi maintes opérations, presque une au moins chaque année. D'abord les pouces, puis les genoux, les hanches

et les épaules. Aujourd'hui, elle vit avec six prothèses et les douleurs sont très présentes.

«J'ai pris ces nouveaux médicaments de la biothérapie (Remicade puis Enbrel) depuis plus d'un an, mais je n'ai pas ressenti une grande différence. Peut-être à cause des effets de la cortisone, qui m'est prescrite à haute dose parce que je ne supportais plus mon immunosuppresseur (le Méthotrexate, obligatoire avec le Remicade). On tente actuellement de réduire les doses de cortisone, afin que mes glandes surrénales, devenues paresseuses, se remettent à produire les corticoïdes naturels.»

Françoise Madeleine Ducret

Vingt pilules par jour, sans biothérapie

Pour contrer une affection agressive, certains patients sont amenés à prendre un nombre impressionnant de médicaments. Madeleine Patrizzi témoigne.

Anti-inflammatoires pour calmer les douleurs, immunosuppresseurs et autres traitements de fond pour stopper l'inflammation, acide folique pour contrer les effets secondaires... Madeleine Patrizzi prend 10 à 12 pilules le matin et presque autant le soir. Près de la moitié d'entre elles sont destinées à prévenir ou lutter contre les effets indésirables des médicaments.

«Ma maladie a commencé il y a quinze ans. Cela s'est manifesté par des douleurs, comme si je m'étais cassé quelque chose. Il a fallu six mois pour établir le diagnostic, puis j'ai été traitée par les sels d'or pendant dix ans. Ils sont hautement toxiques pour l'organisme mais on les utilisait beaucoup autrefois.



Madeleine Patrizzi, «experte en polyarthrite».

» J'ai changé de rhumatologue pour bénéficier des nouveaux traitements. Je n'ai pas encore dû recourir aux biothérapies car un nouvel immunosuppresseur (l'Arava), utilisé en complément au Méthotrexate et aux anti-inflammatoires, s'est montré efficace. Il y avait des années que je n'avais pas été aussi bien. Les douleurs sont comme gommées.

Utilisés en association, ces médicaments s'avèrent beaucoup plus efficaces que lorsqu'on les prend seuls, mais les effets secondaires peuvent être assez méchants: mes plaquettes sanguines sont descendues et j'ai eu des problèmes de cicatrisation, un sang comme du jus de rave et des bleus partout. Ce n'est pas la panacée. Il y a un risque plus élevé d'infection et il faut faire attention à ne pas prendre froid, à bien se désinfecter si l'on se

blesse. Mais c'est le jeu. Je continue à jouer, à vivre, à voyager, et à travailler...

» J'ai 58 ans mais dans ma tête, j'en ai 18. Je pète le feu, c'est là le problème. J'ai envie de faire plein de trucs abracadabrants mais mon physique ne suit pas. Tant pis. On fait autre chose.

» Avec cette maladie on n'est plus jamais comme avant. C'est un lent processus. Les proches ne peuvent pas comprendre une maladie inflammatoire chronique. Un jour vous marchez et le lendemain c'est trop difficile. Un jour on vous voit en pleine forme et le lendemain vous paraissez à moitié mort. Il y a des jours où l'on doit dire «non», parce que c'est trop douloureux, plus douloureux qu'un accouchement, et parce qu'on n'a plus la force. C'est difficile quand on a de la fierté. Et dire qu'il y a aussi des enfants touchés!

» A la maison, je ne peux plus ouvrir une bouteille, une boîte de conserve, je ne peux même plus tenir un jeu de cartes et quand j'ai trop mal aux mains, je n'arrive pas à presser le tube de dentifrice: je l'écrase avec les coudes sur le bord du lavabo puis je ramasse avec la brosse la petite saucisse de dentifrice... Il y a trois ans que je n'ai plus pris de bain car je n'arrive pas à sortir de la baignoire, et les douches, c'est quand je peux car il faut enjamber le rebord. Ce sont des détails mais dans la vie de tous les jours, c'est très embêtant.

» Je travaille avec mon mari, dont je suis séparée, en tant qu'experte en horlogerie ancienne. Je fais les descriptifs pour les catalogues. Je rédige sept jours sur sept, et quand je suis fatiguée, je me mets devant la TV. Je suis à mi-temps à l'AI, mais il faut suivre, on a des délais d'imprimerie impératifs: on publie quatre énormes catalogues par trimestre en moyenne, on est les meilleurs dans le domaine des montres anciennes. En revanche, j'ai abandonné les voyages professionnels que je faisais autrefois, car nous avons des ventes aux enchères dans le monde entier. Mais je vais tous les trois ou quatre mois à Los Angeles trouver mon fils et mes deux adorables petites-filles. Je me fais prendre en charge dans les aéroports.

» Malgré le changement de médicaments, je n'ai pas encore retrouvé mon agilité, je me sens raide. Mais nous espérons tous que les érosions de nos articulations vont régresser ou, en tout cas, que les traitements vont stopper l'évolution de la polyarthrite. Et c'est génial: avec les nouveaux médicaments, on peut y arriver. C'est un énorme progrès par rapport à il y a quinze ans!»

Une expérience Patient-Partner unique

Depuis trois ans, à Genève et à Zurich, les patients enseignent aux étudiants en médecine

la manière de conduire une visite médicale, en lieu et place des acteurs professionnels jusque-là recrutés pour mimer la maladie. «C'est une idée brillante.»

Avec ses quinze ans d'expérience de la maladie, dix ans de traitement aux sels d'or suivi de médicaments plus actuels, Madeleine Patrizzi est «experte» en polyarthrite. «On connaît bien notre maladie, nos limites, à force de s'occuper de soi.» Après plusieurs heures de cours sur les connaissances scientifiques et les techniques de feedback, les malades deviennent professeurs: «On laisse l'étudiant faire son examen médical puis nous dire ce qu'il a observé. En retour, on lui fait part de nos impressions sur la manière dont il nous a approchés, examinés, questionnés. On note s'il a oublié de nous interroger sur des aspects de notre vie privée ou professionnelle. On ne raconte pas notre vie en détail mais on parle des impacts professionnels, psychologiques, émotionnels.

On évoque les répercussions de notre santé sur l'entourage qui ne comprend pas toujours qu'un jour on soit en pleine forme et que le lendemain on doive dire «non», sur notre travail aussi. On a presque toutes dû abandonner une partie de notre activité professionnelle.»

Les patients se sentaient mal compris, ils reprochaient souvent aux médecins de mal les écouter, explique le Dr Guerne: «Le groupe Pfizer-Pharmacia a réagi en lançant un programme Patient-Partner aux USA. Puis il a proposé à la Ligue suisse contre le rhumatisme d'introduire un tel programme en Suisse. Zurich et Genève se sont déjà lancés. Les patients sont enchantés et les étudiants aussi.» F. D.