

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES AU COURS DE LA DÉCENNIE 2010-2020

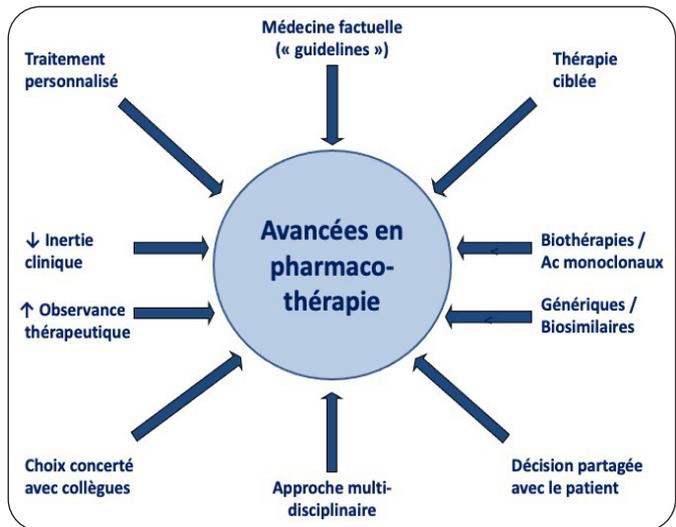
SCHÉEN AJ (1)

Ce numéro thématique de la revue est consacré aux principales avancées thérapeutiques au cours de la dernière décennie. Que tous les collègues qui ont accepté de contribuer à ce numéro soient remerciés chaleureusement. Les avancées dans le domaine du cancer ne seront pas abordées ici (mis à part un seul article général) car elles seront largement développées dans le numéro thématique de 2021 de la revue qui sera consacré entièrement aux cancers. Dans le présent éditorial, nous dissèrerons, brièvement, à propos de quelques principes généraux qui ont profondément impacté la pharmacothérapie depuis l'aube de ce XXI^{ème} siècle (Figure 1).

Pendant les heures prolifiques de l'industrie pharmaceutique, en particulier durant les deux dernières décennies du XX^{ème} siècle, des médicaments dits «blockbusters» ont été mis sur le marché, capables d'être prescrits à de très larges populations de patients atteints de pathologies fréquentes, ce qui a assuré des rentrées financières considérables. Citons, à titre d'exemples, les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les statines, les inhibiteurs de la pompe à protons. La situation a largement évolué et la commercialisation d'un «blockbuster» est devenue plutôt rare. Aussi, la recherche pharmaceutique s'est, de plus en plus orientée, au cours de la dernière décennie, vers des traitements de niche (ciblant les patients susceptibles de présenter la meilleure réponse thérapeutique, sélectionnés sur la base de leur génotype ou de leur phénotype), voire des traitements de maladies dites orphelines (1).

La médecine personnalisée et la pharmacothérapie ciblée ont acquis une place de choix, avec, comme objectif, l'optimisation de la réponse au traitement, tout en limitant les manifestations indésirables (2). Dans cette approche, la prescription se limite aux patients les plus à même d'être des bons répondeurs, ce qui évite d'exposer des patients présumés mauvais répondeurs à un médicament potentiellement doté d'effets secondaires. Le domaine de l'on-

Figure 1. Principales approches générales ayant contribué aux avancées de la pharmacothérapie au cours de la dernière décennie.



cologie médicale a innové dans ce type de stratégie, avec, notamment, le traitement du cancer du sein (3). Ainsi, le trastuzumab (Herceptine®), un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur HER2, a ouvert la voie et est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement du cancer du sein surexprimant le HER2, tandis que les traitements hormonaux sont réservés au traitement des femmes dont la tumeur exprime des récepteurs aux oestrogènes (3). Les anticorps monoclonaux, auxquels la revue avait consacré un volumineux numéro thématique en 2009 (4), se sont révélés depuis lors, une arme thérapeutique remarquable, permettant un traitement ciblé dans un grand nombre de domaines de la médecine, bien au-delà de la cancérologie. Ainsi, les biothérapies ont révolutionné l'approche thérapeutique dans différentes disciplines médicales, par exemple pour le traitement de l'asthme sévère, de la polyarthrite, de la maladie de Crohn, du psoriasis, toutes pathologies dans lesquelles l'inflammation joue un rôle majeur et dont plusieurs font l'objet d'un intérêt spécifique dans ce numéro.

La médecine factuelle (Evidence-Based Medicine ou EBM) est devenue incontournable pour guider le praticien dans ses choix thérapeu-

(1) Professeur ordinaire honoraire, ULiège, Rédacteur de Chef de la Revue Médicale de Liège.

tiques (2). Déjà bien implantée dans les années 2000, elle a connu des avancées majeures au cours de la dernière décennie. Une des plus importantes, sans aucun doute, est le passage de l'utilisation de critères de jugement intermédiaires («surrogate endpoints»), cliniques (pression artérielle), biologiques (glycémie, cholestérol,...) ou techniques (volume expiré maximum par seconde) à des critères de jugement clinique durs («hard endpoints»), comme les événements cardiovasculaires majeurs, les hospitalisations, voire la mortalité. Ces critères de jugement durs sont de plus en plus exigés, pas nécessairement pour l'autorisation de mise sur le marché, mais, à coup sûr, pour obtenir le remboursement d'un nouveau médicament. Heureusement, les effets de la médication sur la qualité de vie du patient, et pas seulement sur son espérance de vie, sont également pris en compte de façon croissante dans l'évaluation de l'efficacité globale d'une nouvelle thérapeutique.

Les avancées de la médecine factuelle conduisent à la publication de recommandations (niveaux de recommandation classés en I, II, III en fonction du niveau de preuve A, B, C) ou, à défaut, de simples consensus d'experts (2). Cependant, dans certains cas, les avis thérapeutiques peuvent se discuter et, parfois, doivent se prendre dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. A nouveau, la cancérologie a joué un rôle de pionnier, avec la mise en place de consultations oncologiques multidisciplinaires (COM), ce qui permet de choisir, collégialement, le meilleur traitement en fonction du profil du patient et de sa tumeur. Ce type de concertation s'est maintenant étendu à d'autres disciplines, par exemple à la cardiologie interventionnelle avec la constitution d'un «Heart Team», comme discuté en 2019 dans un numéro spécial de la revue (5).

Un autre point d'avancement est le recours à la décision partagée, dans laquelle le choix du traitement est décidé en concertation avec le patient dûment informé des différentes solutions thérapeutiques possibles, avec leurs avantages et désavantages respectifs. La télémédecine, encore au stade de balbutiement en 2020, est appelée à se développer, ce qui permettra un lien direct entre soignants et soignés, notamment pour une meilleure surveillance des effets des thérapeutiques mises en œuvre. Ainsi, le patient joue un rôle de plus en plus actif dans le choix de son traitement, sa gestion et sa surveillance, comme décrit dans plusieurs articles de ce numéro à propos de différentes pathologies (hypertension artérielle, diabète de type 1).

La dernière décennie a été également marquée, d'abord, par la consolidation de la pres-

cription des génériques puis, plus récemment, par l'avènement des biosimilaires. Si on ne peut pas considérer cette évolution comme des avancées thérapeutiques, à proprement parler, force est de constater qu'elle a permis de réduire les coûts de nombreux médicaments largement prescrits, ce qui a offert des marges financières pour le remboursement de médicaments innovants de plus en plus coûteux. Mais découvrir de nouveaux traitements médicamenteux, plus efficaces et mieux tolérés, et arriver à l'autorisation de mise sur le marché puis obtenir le graal du remboursement, au terme d'une longue procédure administrative, par ailleurs souvent parsemée d'embûches, ne peuvent pas être considérés comme la solution ultime. Toute innovation ne servirait à rien si, *in fine*, le médecin tarde à mettre en route ce traitement malgré certaines données probantes incontestables (ce qui est connu sous le vocable «inertie clinique»), ou encore si le patient pêche par une mauvaise observance thérapeutique, que ce soit au niveau de l'adhésion initiale ou, plus encore, en ce qui concerne la persistance du traitement. La revue avait consacré un remarquable numéro thématique à cet important problème il y a exactement 10 ans (6). Ce problème de non-observance («compliance» pour les auteurs anglo-saxons) est particulièrement important chez les patients atteints de pathologies chroniques, *a fortiori* si elles sont paucies ou asymptomatiques (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémies,...). Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), déjà publié en 2003, résoudre le problème de l'observance thérapeutique constituerait un progrès plus important que n'importe quelle découverte biomédicale ! (7).

La pratique médicale a fortement évolué au cours des dernières décennies, avec la prise en charge moins fréquente d'affections aiguës et une prépondérance, de plus en plus forte, de maladies chroniques. Cette évolution s'explique, notamment, par un vieillissement de la population (8), confrontée non seulement à des maladies neurodégénératives, mais aussi à diverses pathologies chroniques complexes, très souvent intriquées par ailleurs (9). Nombre de ces pathologies chroniques, notamment celles qui représentent des facteurs de risque cardiovasculaire, peuvent, cependant, déboucher sur des complications aiguës, nécessitant des hospitalisations en urgence, voire aboutir à des décès prématurés (5, 10). La prévention de ces complications représente, encore de nos jours, un défi majeur.

A côté des progrès dans le domaine de la pharmacothérapie, auquel cet éditorial est largement consacré, il faut souligner les avancées

dans d'autres domaines, faisant appel à des technologies non médicamenteuses de plus en plus sophistiquées (voir, par exemple, les TAVI en cardiologie interventionnelle, les nouvelles pompes à insuline connectées, la neuromodulation en psychiatrie ou certaines techniques de pointe en médecine physique). La chirurgie s'est singularisée, ces dernières années, par le développement d'approches moins invasives, voire mini-invasives, que ce soit dans le domaine de l'urologie, de la chirurgie abdominale, avec la large utilisation de la laparoscopie plutôt que de la laparotomie, ou encore dans celui de la chirurgie thoracique (avec des procédures privilégiant de plus en plus des mini-sternotomies, voire si possible la thoracoscopie) et cardiovasculaire (avec, dans toute la mesure du possible, des interventions endovasculaires, moins traumatisantes). Ces démarches s'inscrivent aussi, de façon croissante, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire et personnalisée, centrée sur le patient. Elles sont également, de plus en plus, intégrées dans des centres de référence, regroupant les différentes expertises, dont plusieurs sont reconnus au sein du CHU de Liège.

Comment ne pas terminer cet éditorial sans dire un mot de la pandémie dramatique du COVID-19 à laquelle l'humanité doit faire face en ce début d'année 2020 (11). Pendant longtemps, les maladies infectieuses ont représenté un véritable fléau. L'arrivée des antibiotiques a changé la donne dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Il n'empêche que le problème de la résistance acquise à ces antibiotiques représente, pour de nombreux spécialistes, une crainte dans un avenir plus ou moins proche, ce qui pourrait amener une recrudescence de la morbi-mortalité par infections bactériennes, selon l'OMS (12). Quant aux infections virales, la vaccination a permis d'en éradiquer une grande partie. Certains traitements antiviraux spécifiques ont permis de maîtriser le virus d'immunodéficience acquise ou encore d'éradiquer le virus de l'hépatite C, comme rapporté dans deux articles de ce numéro. Il n'empêche que la pandémie du coronavirus démontre, à suffisance, la fragilité de notre écosystème de santé, au-delà des problèmes médicaux escomptés à terme en relation avec le réchauffement climatique.

Au moment de la publication de l'éditorial du numéro de janvier 2020 intitulé «*Relever bien des défis !*» (13), on était loin d'imaginer le défi gigantesque, sanitaire et socio-économique, auquel notre société allait devoir faire face, la pandémie du COVID-19, un défi sans aucune commune mesure. Il ne reste qu'à espérer qu'un traitement efficace et/ou un vaccin protecteur soient disponibles rapidement.

De nombreuses avancées thérapeutiques de la dernière décennie doivent être considérées comme remarquables et un certain nombre sont décrites dans ce numéro thématique. Globalement, nous sommes arrivés à la médecine des 4P (prédictive, préventive, personnalisée, participative). L'avenir nous dira comment évoluera notre écosystème de santé (14), évolution que le lecteur pourra suivre en consultant les articles de la rubrique «*La médecine du futur*» de la revue. Le Comité de Gestion de la revue espère que ce numéro thématique consacré aux avancées de la défunte décennie, notamment dans le domaine de la pharmacothérapie, rencontrera votre intérêt. Bonne lecture !

BIBLIOGRAPHIE

1. Kumar Kakkar A, Dahiya N. The evolving drug development landscape : from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res* 2014;**75**:231-4.
2. Numéro thématique. De la médecine factuelle à la médecine personnalisée. *Rev Med Liege* 2015;**70**:221-346.
3. Numéro thématique. Le cancer du sein. *Rev Med Liege* 2011;**66**:225-408.
4. Numéro thématique. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Med Liege* 2009;**64**:233-350.
5. Numéro spécial. Cardiologie interventionnelle. *Rev Med Liege* 2019;**74**:1-114.
6. Numéro thématique. Inertie et observance thérapeutiques. *Rev Med Liege* 2010;**65**:229-425.
7. World Health Organisation. Adherence to long term therapies: evidence for action. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ 2003:1-211.
8. Numéro thématique. Le vieillissement : défis et controverses. *Rev Med Liege* 2014;**69**:229-406.
9. Numéro thématique. Maladies complexes : interactions gènes-environnement. *Rev Med Liege* 2012;**67**:217-389.
10. Numéro thématique. Les urgences cardiaques et vasculaires : du diagnostic au traitement. *Rev Med Liege* 2018;**73**:221-358.
11. Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
12. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/> 2015:1-28.
13. Scheen AJ. Editorial 2020. Relever bien des défis ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:1-3.
14. Coucke PA, Coucke-Gilson L. Nécessité d'un nouvel écosystème en santé... Tous les éléments sont déjà disponibles. *Rev Med Liege* 2018;**73**:454-61.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be