

# les belles HISTOIRES

DE LA RECHERCHE CLINIQUE HOSPITALIÈRE

## COHORTE BORA



### Burding Of Rheumatoid Arthritis

Suivi d'une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au CHU de Bordeaux.



**Pr Thierry Schaefferbeke**  
Service de rhumatologie  
du CHU de Bordeaux

### LE POINT DE VUE DE L'INVESTIGATEUR

#### Pr Schaefferbeke, comment est née l'idée de la recherche BORA?

Le PHRC BORA est une étude emblématique pour la rhumatologie bordelaise ! C'est en effet l'étude qui nous a permis de développer la cellule de recherche clinique du service.

Cette étude a également été lancée à un moment clé de l'histoire de la rhumatologie : l'avènement des premiers anti-TNF qui ont littéralement révolutionné la prise en charge de la

polyarthrite rhumatoïde. Rappelons que la polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche environ 0,5 % de la population française, et dont la caractéristique est de provoquer des gonflements très douloureux des articulations qu'on appelle des arthrites. Ces arthrites, si leur activité n'est pas contrôlée, aboutissent à des destructions articulaires qui déforment progressivement les articulations et engendrent un handicap parfois très sévère. Nous ne disposions jusqu'au début des années 2000 que de peu de traitements, des traitements anciens, peu efficaces, mais très bon marché ! L'arrivée des anti-TNF bouleversait totalement la spécialité : des traitements modernes, issus des biotechnologies les plus récentes, qui avaient démontré dans les essais cliniques leur aptitude incroyable à bloquer les destructions articulaires, mais qui multipliait par 20 ou 30 le coût thérapeutique de la maladie !

A cette époque, aucun registre de biothérapie n'existait en France. Notre idée a été de mettre en place, avec le Réseau Rhumatisme Inflammatoire en Aquitaine que nous avons initié avec nos collègues libéraux et hospitaliers de la région, un registre dont l'objectif était de décrire l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux traitements en pratique courante, et de mettre en balance les coûts thérapeutiques induits avec les éventuelles économies générées par la prévention du handicap.

C'est cet enjeu médico-économique qui a été à l'origine du nom du projet : BORA pour « Burding Of Rheumatoid Arthritis ». Mais nous avons également prévu de développer des études ancillaires avec le laboratoire d'Immunologie, dans le but de développer une recherche translationnelle originale évaluant l'impact des biothérapies sur la réponse immunitaire.

#### Pouvez-vous décrire les grands principes de cette recherche ?

Les patients inclus étaient revus tous les 2 à 6 mois en fonction de la nature de l'anti-TNF prescrit et en cas de survenue d'une complication, pendant un minimum de 3 ans. Un bilan sanguin était effectué à intervalles réguliers ainsi que des évaluations cliniques de l'activité de la maladie et du degré de handicap à chaque visite. Des questionnaires évaluant la qualité de vie et la douleur étaient également remplis à chaque fois. Des examens spécifiques pouvaient être réalisés en cas de complication.

#### Comment s'est-elle déroulée ?

Comme souvent, rien ne s'est passé comme prévu ! J'ai obtenu un financement du Ministère de la santé via l'Appel à projets du PHRC Régional en 2004. Il a fallu environ 3 années pour inclure les 400 patients nécessaires, recrutés en partie au sein des patients du CHU et en partie via le réseau des rhumatologues libéraux autour de Bordeaux qui s'est mobilisé. Cela n'a pas été simple car nous n'avions aucune assistance à la recherche. Une de nos internes, Chantal Dumoulin, a accepté de travailler comme médecin attaché de recherche clinique sur ce projet, avant de prendre des fonctions de Chef de Clinique. Puis nous avons recruté Thomas Barnetche comme attaché de recherche clinique, qui à l'époque effectuait une thèse de génétique à Toulouse (sur la polyarthrite rhumatoïde), et n'avait pas de financement. Nous avons passé avec lui le marché suivant : nous le recrutons et tout en terminant sa thèse, il s'organisait pour numériser les données de l'étude BORA. Ce contrat a été concluant, puisque, 14 ans plus tard, Thomas travaille toujours à nos côtés, désormais en tant que chargé de projet de la Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM. Les relations avec nos collègues libéraux ont toujours été chaleureuses, mais il était parfois compliqué de faire respecter l'agenda de l'étude... et il s'est avéré rapidement impossible de véritablement colliger les données nécessaires pour faire une évaluation médico-économique de qualité, car nous ne parvenions pas à collecter de façon exhaustive les différentes consommations de soin. En revanche, le recueil des effets secondaires et le développement d'études immunologiques ont été plus riches en informations, et nous ont fourni la base des publications tirées de ce projet. On notera particulièrement les premiers travaux d'un jeune interne de rhumatologie sur l'effet des anti-TNF sur les cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes, et d'un interne de dermatologie sur les lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF... internes qui sont depuis devenus le Pr Christophe Richez et le Pr Julien Sèneschal !

Les résultats de BORA ont fait l'objet de 11 publications dans des revues internationales de haut rang ; détail ici →



RECHERCHE FINANCEE PAR DES FONDS PUBLICS

Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional ■ PHRC 2004 - 100 987 €

## Pouvez-vous nous expliquer les résultats ?

Cette étude nous a permis de participer à la description d'un nombre important de complications des anti-TNF, d'identifier des facteurs de risque de déclenchement de phénomènes d'auto-immunité chez ces malades, et de fournir des observations permettant de dégager, avec d'autres groupes, les éléments constitutifs du bilan à réaliser avant la mise en route de ces traitements. Le travail débuté avec Julien Séneschal et nos collègues dermatologues a été le premier à montrer que les psoriasis induits ne sont pas véritablement des psoriasis mais une forme très particulière de toxidermie induite et d'en démembrer le mécanisme, lié à la production d'interféron, ce qui a depuis été confirmé par d'autres équipes.

## Quels sont les bénéfices pour les patients aujourd'hui ?

L'amélioration des connaissances sur les anti-TNF, leurs complications et les facteurs de risque de survenue de ces complications est à la base des bilans pré-thérapeutiques et des grands principes de surveillance qui sont désormais intégrés dans la pratique courante. C'est ce qui nous permet de traiter actuellement nos patients dans les meilleures conditions de sécurité.

## LA PAROLE AUX PATIENTS

### Pourquoi avez-vous accepté de participer à la recherche BORA ?

 **64 ans, Dordogne :** " Je ne pouvais plus marcher ni conduire, j'ai consulté un rhumatologue qui m'a orienté vers le CHU de Bordeaux pour avoir accès à de nouveaux médicaments. Je voulais être soulagé et mieux soigné."

 **47 ans, Gironde :** " Dans l'espoir d'avoir un traitement qui soit nouveau et efficace ; c'était un peu « ma dernière chance » ..."

 **70 ans, Gironde :** " Pour aider les gens ! J'étais déjà sous traitement et j'avais l'angoisse d'une rechute ; je me suis dit qu'il fallait faire de la recherche pour donner de l'espoir aux gens malades "

### En avez-vous parlé autour de vous ?

 **64 ans, Dordogne :** " Non, j'ai pris ma décision seul."

 **47 ans, Gironde :** " Non, c'était évident pour moi."

 **70 ans, Gironde :** " Non "

### Aviez-vous déjà entendu parler de la recherche à l'hôpital ?

 **64 ans, Dordogne :** " Non, c'était la première fois."

 **47 ans, Gironde :** " Plus ou moins, par mon frère qui travaille au CNRS."

 **70 ans, Gironde :** " Non, je l'ai su par mon rhumatologue qui ne pouvait plus rien faire pour moi."

### Comment s'est déroulée votre participation ?

 **64 ans, Dordogne :** " Je me suis senti bien encadré, j'ai pris l'habitude de signaler les effets secondaires des traitements à chaque visite, ou d'appeler le médecin s'il m'arrivait des problèmes entre 2 visites."

 **47 ans, Gironde :** " J'ai dû m'organiser, c'est important de savoir les dates de rendez-vous à l'avance. Je venais pour recevoir des perfusions, toutes les 8 semaines puis plus espacé."

 **70 ans, Gironde :** " C'était très agréable, le personnel était très attentif, délicat. Je me sentais libre, je pouvais poser des questions..."

### Quel a été votre vécu ?

 **64 ans, Dordogne :** " Très positif : j'avais donné mon accord, j'ai donc accepté facilement le suivi et je me suis organisé. Les venues à Bordeaux étaient planifiées avec mon employeur, et facilitées par le VSL."

 **47 ans, Gironde :** " Au début j'étais fatigué car je venais en voiture à l'hôpital, puis l'ambulance m'a facilité les choses. Je venais parfois à reculons ! car les visites revenaient souvent... mais ça valait le coup. C'est une question de motivation."

 **70 ans, Gironde :** " J'étais heureuse de pouvoir aider, c'était donc facile."

### Grâce à votre participation à cette recherche, d'autres patients bénéficient aujourd'hui des avancées dans le domaine de la pathologie. Le saviez-vous ?

 **64 ans, Dordogne :** " Oui ! je l'ai fait pour 2 raisons : pour moi et pour les autres. J'ai même récemment été contacté par une dame de mon entourage qui ne savait pas où se faire soigner, je lui ai parlé de mon expérience et l'ai envoyée chez un rhumatologue."

 **47 ans, Gironde :** " Oui tout à fait, je le savais, je ne me suis pas laissé influencer par mon entourage et je ne me suis jamais considéré comme un « cobaye »."

 **70 ans, Gironde :** " Oui, c'est dans ce but que je l'ai fait, et je me suis investie par la suite dans diverses actions en lien avec les patients."