



## **POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : PEUT-ON COMPARER LES DIFFÉRENTES BIOTHÉRAPIES ? R. BAHIRI**

L'utilisation des molécules dites "biologiques" dans la PR a complètement bouleversé les possibilités thérapeutiques dans cette maladie. En effet, cette nouvelle classe de médicaments a été à l'origine de résultats jamais égalés sur le plan clinique, structural et fonctionnel.

Pour le rhumatologue, choisir la bonne biothérapie et personnaliser le traitement en fonction du profil de la polyarthrite rhumatoïde est et sera de plus en plus un challenge de tous les jours. Or, il n'existe actuellement aucune étude 'head to head' comparant l'efficacité et ou la tolérance des différentes molécules disponibles dans le traitement de la polyarthrite. Force est donc de se baser sur les métaanalyses et les registres pour comparer les différents traitements disponibles.

Les premiers agents biologiques utilisés dans la PR ont été les antiTNF suivis de l'inhibition de l'interleukine 1 avec l'anakinra, la stratégie anti lymphocyte B avec le rituximab, l'inhibition des molécules de co-stimulation par l'abatacept et enfin le nouvel arrivé, le tocilizumab, qui cible le récepteur de l'interleukine 6.

Toutes ces molécules (hormis l'inhibiteur de l'interleukine 1) ont maintenant largement démontré leur efficacité dans la PR et possèdent par ailleurs des indications un peu plus diverses et variées dans les autres maladies inflammatoires. Résultat des courses, maintenant on dispose en rhumatologie de plus de biothérapies que de DMARDS. Le choix cornélien qui s'impose de plus en plus passera par l'appréciation de l'efficacité générale et comparée et bien sûr par la sécurité d'utilisation de ces molécules. L'unique moyen actuel de faire cet exercice est de se baser sur les seules ressources dont on dispose actuellement à savoir les méta-analyses et les revues systématiques de littérature. Dans ce registre et du fait de leur excellente méthodologie et de leur exhaustivité, les revues Cochrane sont créditées comme étant la meilleure source de "médecine fondée sur les preuves".

Singh et coll ont récemment publié le 'must' des revues Cochrane, une méta-analyse des méta-analyses des biothérapies dans la PR. Son grand intérêt est que les auteurs ont non seulement voulu répondre à la question "efficacité des biothérapies dans la PR" mais aussi essayé de voir éventuellement si un agent biologique est supérieur ou inférieur aux autres et ont aussi traité le volet "effets indésirables".

Singh et coll ont évalué l'efficacité en se basant sur l'ACR50 (amélioration de 50% sur les critères de l'American College of Rheumatology), levant ainsi significativement la barre par rapport à l'évaluation usuelle de l'efficacité juste sur l'ACR20. Pour l'évaluation des effets indésirables, ils ont utilisé un marqueur également "dur" à savoir un événement indésirable à l'origine de l'arrêt du médicament. Sur ces bases, les auteurs ont trouvé qu'hormis pour l'anakinra, tous les autres agents biologiques étudiés (abatacept, antiTNF : adalimumab, etanercept et infliximab et rituximab) ont démontré une efficacité supérieure au contrôle. Le risque relatif pour obtenir une réponse ACR50 avec ces médicaments par rapport au contrôle varie entre 2.16 and 3.05, il est de 1.3 et est non significatif pour l'anakinra. Bien qu'il n'existe aucune étude 'head to head' entre ces différentes molécules, les auteurs ont réalisé des comparaisons indirectes après des ajustements sur les durées des études et les taux de réponse dans les groupes contrôle, ils ont obtenu des ratios de RR variant entre 0.74-1.42. Ceci ne permet de tirer aucune conclusion.

Globalement, les auteurs ont conclu qu'entre 1000 patients qui démarrent une (n'importe laquelle) des cinq biothérapies sus-citées (en association avec le méthotrexate), une réponse au moins ACR50 sera obtenue chez 200-333 patients. Ce NNT (number-needed-to treat) reflète l'efficacité ajoutée de l'agent biologique en comparaison avec le groupe contrôle, qui dans la majorité des cas était le méthotrexate *de novo*.

Concernant les effets indésirables, les patients qui ont reçu l'adalimumab, l'anakinra ou l'infliximab avaient un risque supérieur d'arrêt de traitement que les groupes contrôle (odds ratios [ORs] 1.5-2.2). Par contre, le risque d'abandon ne différait pas du groupe contrôle pour l'abatacept, l'étaanercept ou le rituximab (ORs 0.8-1.3).

Concernant l'abandon pour événement indésirable, le "NNT for harm" (nombre de patients traités pour provoquer un abandon) variait entre 10 et 56 patients pour 1000 patients initiant un des 5 agents biologiques.

La comparaison indirecte des effets indésirables entre les trois agents antiTNF était en faveur de l'étaanercept ; les auteurs ont cependant émis une réserve sur le fait que la grande hétérogénéité entre les études ne permettait pas de conclure de manière formelle.

Il est pertinent de revenir sur le terme d'hétérogénéité et d'expliquer pourquoi ça va entraver l'interprétation de l'étude de Singh et coll :

D'abord, il faut considérer le traitement dans le groupe contrôle. Pour chaque agent biologique, les études évaluées ont été poolées. Il faut avoir à l'esprit que dans les études où le groupe contrôle comprend des patients qui "ne font que" continuer le méthotrexate malgré une maladie active et reçoivent du placebo, il y aura indéniablement un faible taux de réponse dans le groupe contrôle, et par conséquent de meilleures réponses ACR50. Ce sera le scénario inverse dans les études employant une thérapie active et nouvelle dans le groupe contrôle (la plupart du temps le méthotrexate *de novo* chez des patients naïfs de méthotrexate). Un autre paramètre à prendre en considération est l'ancienneté de la PR, puisque dans les études antérieures on incluait des PR anciennes alors que la tendance actuelle est de retenir des polyarthrites récentes. Cet autre facteur confondant est mis en exergue dans une des sous-analyses de cette publication ; alors que le RR de l'efficacité des agents biologiques associés au méthotrexate dans les PR récentes versus le groupe contrôle est de 1.43 ; il est de 2.50 et 2.96 dans les PR anciennes et établies. Ceci malgré le fait qu'il est maintenant établi que les taux de réponse absolus sous ces molécules diminuent plus le nombre de biothérapies antérieures augmente.

Il est impossible de comparer les différentes études des biothérapies sans tenir compte de ces paramètres confondants, sinon on peut tirer des conclusions inadéquates. Ceci est parfaitement illustré par les résultats de l'étude Swefot. En effet, dans cette étude les patients avec une PR active malgré le méthotrexate ont reçu un agent biologique ou un DMARD classique, ceci a été à l'origine d'une différence moindre entre le bras agent biologique et le bras contrôle par rapport à ce qui aurait été observé si le bras contrôle avait reçu un placebo.

Concernant les effets indésirables, plus les études sont faites plus on avance dans l'identification des profils de sécurité des produits. Il en découle une redéfinition des critères d'exclusion et une minimisation des risques dans les essais qui suivent (c'est le cas de la tuberculose pour les antiTNF). Il en résulte que les patients qui sont inclus dans les nouvelles études et qui sont en situation d'échec à une ou plusieurs biothérapies ont déjà toléré des molécules biologiques et par voie de conséquence ne doivent être pas comparés aux patients "pionniers" inclus lors des premiers essais.

Enfin, le changement de paradigme dans la PR au cours de la dernière décennie et qui a fait que de plus en plus on adrese tôt et on traite tôt et de manière intensive a fait que la sévérité de la PR a considérablement changé et par voie de conséquence aussi le profil des patients recrutés dans les études.

D'autres points sont à soulever. D'abord, l'endroit géographique où les études sont faites. Puisque, ces études sont majoritairement faites en Europe et aux USA, ceci peut rendre les conclusions sur les effets indésirables non extrapolables à d'autres pays (notamment infectieux). Ensuite, est-il légitime de définir des critères différents que ceux sur lesquelles les études ont été élaborées (ACR50 au lieu de ACR20, ou déduire les effets indésirables d'études d'efficacité). Tout ceci devrait être pris en compte dans des tentatives futures de synthèse telle que celle faite par Singh et coll.

Le gold standard pour faire une comparaison pertinente entre 2 biothérapies demeure le 'head to head'. Mais en attendant la réalisation de telles études, Il faut s'évertuer à améliorer la réalisation de telles revues en évitant les facteurs confondants et en améliorant la stratégie méthodologique pour obtenir une quintessence du niveau de preuve.

En attendant, et dans la vie de tous les jours du rhumatologue. Le choix entre les différentes biothérapies se base sur le profil évolutif de la maladie, le profil du patient et surtout sur les données de tolérance des médicaments mais aussi sur des considérations pratiques comme par exemple l'avis du patient et ses préférences pour tel ou tel mode ou schéma d'administration.

- How Well can we Compare different Biologic Agents for RA?

Josef S. Smolen

Nat Rev Rheumatol. 2010; ;6(5):247-248

- Singh, J. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Article No.: CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848.pub2 (2009).

- Smolen, J. S., Aletaha, D., Koeller, M., Weisman, M. & Emery, P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 370, 1861-1874 (2007).