

Nouvelles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde : apportent-elles un réel avantage ?

Alain SARAUX*

Résumé

Les premiers anti-TNF α , utilisés dès la fin des années 1990, ont changé notre façon de prendre en charge la polyarthrite rhumatoïde, et surtout appris à mieux optimiser le méthotrexate avant de franchir le pas. De nombreux traitements biologiques et ciblés ont obtenu depuis une AMM et sont à notre disposition. En parallèle du développement de nouvelles molécules, on note un essor considérable des biosimilaires. Les traitements ciblés synthétiques par voie orale sont surtout demandés par les patients qui n'ont jamais eu de traitement par voie injectable. Pour aider les non rhumatologues, une nomenclature précise doit être utilisée pour leur permettre de comprendre le mécanisme des traitements.

Mots clefs : Traitements ciblés; biomédicament

New therapies for rheumatoid arthritis: do they bring a real advantage?

Abstract

Since the development of anti-TNF α , in end of the 1990s, rheumatologists optimize the use of methotrexate before their use or the use of other biologics which have obtained a label. There is also considerable expansion in the development of biosimilars. Oral targeted treatments, currently anti jak, are requested by patients who have never had an injectable treatment. To help physicians, an homogeneity of the description of new treatments (product, target, molecule, commercial name, biosimilar or not, route) is needed.

Key words : Targeted treatments, biomolecule

* Service de rhumatologie, CHU de la Cavale Blanche, Brest. France
@ : alain.saraux@chu-brest.fr

Introduction

Les premières biothérapies, les anti TNF, ont été commercialisées à la fin des années 1990. De façon logique, elles ont d'abord fait comprendre aux cliniciens qu'il fallait envisager un traitement par méthotrexate très précoce pour arriver à la rémission et optimiser l'utilisation du méthotrexate avant de discuter la prescription de traitements coûteux. Cela conduit aujourd'hui au concept de traitement très précoce de la polyarthrite rhumatoïde (PR), (traitements de fond classiques type méthotrexate en association à une courte corticothérapie) avec des modifications de l'hygiène de vie (tabac, diététique, sport).

La notion du coût des traitements est devenue prioritaire pour les pouvoirs publics et bien sur les rhumatologues, ce qui a permis une bonne perception des biosimilaires qui sont arrivés dès lors que les traitements biologiques ont été dans le domaine public.

Quels nouveaux traitements

En 1980, la prise en charge de la PR reposait sur des traitements symptomatiques tels que les antalgiques et les anti-inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdiens), et des traitements de fond comme les sels d'or, la D pénicillamine, la salazopyrine ou l'hydroxychloroquine, aujourd'hui abandonnés. L'arrivée du méthotrexate, son utilisation précoce et optimisée, puis des premiers traitements biologiques, ont changé le pronostic de la maladie [1]. L'objectif est actuellement d'obtenir la rémission clinique, biologique et radiographique.

Les premières biothérapies ont eu pour cible une cytokine pro-inflammatoire, le TNF α , responsable d'une cascade d'inflammation. Il existe à présent cinq anti-TNF α (infiximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol et

golimumab) qui ont démontré leur efficacité. Trois d'entre eux ont déjà des biosimilaires (infiximab, etanercept et adalimumab). Depuis, d'autres bio-médicaments avec des cibles différentes ont été développés (Tableau I) et ils peuvent être classés selon leur mode d'action (cytokinique ou ciblant une molécule membranaire), leur mode de fabrication (immunoglobuline (ex : Infiximab), protéine de fusion (ex : abatacept) ou fragment Fab couplé à une molécule de polyéthylène glycol (ex : certolizumab Pegol)) ou encore selon leur degré d'humanisation (chimérique, partiellement

Tableau I: Classification des nouveaux médicaments selon la cible

Cibles

- Tumor necrosis factor alpha (infiximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab)
- IL-1 (anakinra)
- Récepteur de IL-6 (tocilizumab, sarilumab)
- CD80/86 (abatacept)
- CD20 (rituximab)
- Jak (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib et filgotinib en cours de développement)
- GM-CSF (mavrilumab en cours de développement)
- CXC3C (fraktalkine en cours de développement)

humanisé ou totalement humanisé).

Actuellement, nous avons en plus la possibilité d'utiliser des traitements ciblés, anti jak, qui ont l'avantage d'être utilisables par voie orale avec une efficacité au moins égale à celle des anti TNF. Demain, nous aurons en plus de nouvelles cibles telles que les anti GM-CSF (mavrilumab) et anti CXC3.

Mais plus que le choix de la molécule, c'est la prise en charge précoce et le concept de traitement dirigé vers un but, la rémission, qui ont le plus fait évoluer le traitement de la PR. Bien sûr, il est plus facile d'atteindre le but en mettant un traitement

plus puissant, mais toutes les études montrent qu'il n'y a pas de perte de chance à commencer par le méthotrexate couplé à une courte corticothérapie, à l'optimiser, avant de passer à l'association d'un autre traitement de fond ou à une biothérapie. En cas d'échec, il est possible d'utiliser une trithérapie (méthotrexate, salazopyrine, hydroxychloroquine) avec des résultats proches de ceux des traitements biologiques mais une moins bonne tolérance et acceptabilité.

Pourquoi tant de cibles

On peut alors se demander si les anciens traitements bien utilisés ne suffiraient pas. Si, pour les formes très sévères ou très destructrices il est certain que la possibilité de passer relativement vite au traitement biologique est une option qui a changé la vie de nombreux patients.

Dans les essais cliniques, le maintien thérapeutique de l'ordre de 90 % à un an, mais en population le maintien des anti-TNF alpha à un an chez des patients naïfs n'est que de l'ordre de 60 %, quelque soit la molécule. De ce fait, la plupart des patients auront une ou plusieurs autres biothérapies au cours du suivi. Il paraît donc utile d'avoir un panel large de biomédicaments pour répondre à ce besoin tout au long de la vie, même si la différence d'efficacité entre eux est modeste, faisant critiquer par des non rhumatologues la largeur de l'éventail thérapeutique.

Actuellement, il n'existe en effet que peu d'études comparatives en rhumatologie entre les différentes biothérapies pour les classer selon leur efficacité. Le patient est donc en partie libre de choisir sa séquence thérapeutique. L'identification de facteur prédictif de réponse à un biomédicament donné serait idéale pour adapter la prise en charge thérapeutique.

On connaît déjà des facteurs prédictifs de mauvaise réponse clinique aux anti-TNF-alpha dans la PR. On trouve par exemple le tabagisme actif [2], l'IMC

élevé, une forte activité de la maladie [3]. Mais les données concernant les autres biothérapies sont faibles et ne permettent pas encore d'adapter le choix thérapeutique pour un individu donné.

Les biosimilaires

Les biosimilaires, biomédicaments similaires à une molécule princeps (Tableau II) car composés de la même séquence d'acides aminés mais pouvant contenir des différences de structure quaternaire, doivent démontrer leur équivalence par rapport à la molécule princeps dans une étude clinique sur une de ses indications pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Ils permettent une baisse du prix de l'ordre de 30 % environ par rapport au biomédicament d'origine avec un bénéfice médico-économique clair [4].

Tableau II: Principaux biosimilaires disponibles ou en développement

Molécule	Médicament princeps	Biosimilaires
Infliximab	Remicade®	Zessly® Flixabi® Inflectra® Remsima®
Etanercept	Enbrel®	Lifmior® Benepali® Erelzi®
Adalimumab	Humira®	Somimbic® Hymiroz® Amgevita® Imraldi® Cyltezo® Halimatoz® Hefiya® Hulio® Idacio®
Rituximab	Mabthera®	Truxima®, Rixathon®, Riximyo®, Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®

Les rhumatologues initient maintenant en première intention un biosimilaire chez un patient naïf de biothérapie. La substitution par un biosimilaire chez un patient traité par une molécule princeps est plus délicate mais plus de 90 % des patients l'acceptent en cas de discussion claire. Certains facteurs sociologiques expliquent le refus de la substitution [5], notamment la peur de la perte d'efficacité, la peur des effets secondaires, la mauvaise opinion des pharmaciens. Les plus réticents au changement sont les personnes âgées, avec une mauvaise opinion concernant les médicaments génériques.

La voie orale

De nouveaux traitements synthétiques ciblés, de la famille des anti-Jak, sont actuellement disponibles, comme le tofacitinib et le baricitinib et bientôt le filgotinib et l'upadacitinib. Ces traitements sont disponibles par voie orale, et on peut se demander s'ils ne vont pas à terme détrôner les bio-médicaments disponibles par voie sous-cutané ou intraveineuse. En fait, la majorité des patients naïfs de bio-médicament était favorable à un traitement par voie orale en première intention [6], mais les patients déjà traités par un bio-médicament injectable sont autant favorables à la poursuite de la voie intraveineuse ou sous-cutanée qu'au passage à la voie orale.

Un des avantages non négligeables de ces traitements, c'est que quand ils seront dans le domaine public ils pourront être des produits à bas coûts.

Les études de stratégie

Ce qui manque encore aujourd'hui, même si un certain nombre a été fait, ce sont des études de stratégie face-face comparant deux façons de

débuter un traitement dans les formes récentes avec association d'une courte corticothérapie (les études actuelles vs placebo comparent le méthotrexate et un biologique ou un traitement ciblé mais sans corticoïdes), puis en cas d'échec du méthotrexate (nous en avons déjà plusieurs, mais sans méthotrexate associé pour celles qui évaluent les anti IL6 alors que l'association reste recommandée), et enfin lors de la décroissance thérapeutique (même si plusieurs ont répondu en tout cas pour les anti TNF et les anti jak).

Au total, les traitements ciblés actuellement à notre disposition sont nombreux. Ils ont des mécanismes d'action variés et peuvent être ou non des biosimilaires. L'enjeu actuel est double, puisqu'il convient d'adapter la prise en charge thérapeutique au plus proche des souhaits du patient pour faciliter l'observance, tout en prenant en compte l'enjeu économique des biomédicaments. Pour aider les non rhumatologues, il est souhaitable de toujours énoncer les traitements prescrits (mode de fabrication, cible, nom de molécule, commercialisé ou non, nom commercial, biosimilaire ou non, voie d'administration).

Conclusion

On peut conclure que les nouvelles molécules ont eu pour avantage de nous faire mieux utiliser les traitements classiques (méthotrexate), d'apporter un choix thérapeutique large utile en cas d'échec du méthotrexate seul (intolérance ou inefficacité) ou associé à un autre traitement. Mais ils ont eu l'inconvénient de leur coût qui heureusement baisse avec l'arrivée des bio-similaires de traitements biologiques et baissera encore plus avec la mise sur le marché des génériques des petites molécules ciblées dans 10 ans.

Points essentiels

- Le traitement très précoce de la PR repose sur un traitement de fond par méthotrexate en association à une courte corticothérapie avec des modifications de l'hygiène de vie (tabac, diététique, sport). Un traitement y est associé en cas d'échec (association salazopyrine et hydroxychloroquine en plus du méthotrexate ou biothérapie ou traitement ciblé synthétique). Le but est d'obtenir la rémission.
- Les premières biothérapies ont eu pour cible une cytokine pro-inflammatoire, le TNF α . Il existe à présent cinq anti-TNF α qui ont démontré leur efficacité (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab). Depuis, d'autres bio-médicaments avec des cibles différentes ont été développés et ils peuvent être classés selon leur mode d'action (cytokinique ou ciblant une molécule membranaire), leur mode de fabrication ou encore selon leur degré d'humanisation (chimérique, partiellement humanisé ou totalement humanisé).
- Il y a un essor considérable des biosimilaires.
- De nouveaux traitements synthétiques ciblés, de la famille des anti-Jak, sont actuellement disponibles, comme le tofacitinib, le baricitinib, l'upadacitinib et bientôt le filgotinib.
- Une nomenclature précise doit être utilisée pour permettre aux non rhumatologues de comprendre le mécanisme des traitements.

Références

1. Daien C et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135-50.
2. Söderlin MK et al. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:1-9.
3. Yuasa S et al. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Med Invest*. 2013;60:77-90.
4. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: Economic considerations: Expert Review of Clinical Immunology. 2015, 11 Expert Review of Clinical Immunology 11 (sup1):43-52.
5. Scherlinger M et al. Acceptance rate and sociological factors involved in the switch from originator to biosimilar etanercept (SB4). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):927-32.
6. Louder AM et al. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(2):84-93.

Conflit d'intérêt

Conférences et conseils : Abbvie, BMS, Chugai, Lilly, Nordic, Sanofi, UCB