

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un **rhumatisme inflammatoire** chronique touchant plusieurs articulations et associé à une inflammation de la membrane synoviale. C'est une **pathologie auto-immune** évoluant par poussées et selon des schémas de gravité hétérogènes. En l'absence de traitement, la PR entraîne des destructions articulaires et des déformations. L'origine de cette pathologie est multifactorielle.

Le diagnostic, avant tout clinique, doit être le plus précoce possible. Une fois installée, la PR s'aggrave progressivement avec une extension des atteintes articulaires puis des atteintes extra-articulaires de plus en plus fréquentes pouvant mettre en jeu le pronostic vital du malade. En 1987, l'American College of Rheumatology (ACR) a proposé **7 critères de classification de la PR** permettant la définition d'un profil de malades. En 2009 de nouveaux critères - **les ACR 2009 - sont des critères de diagnostic précoce de la maladie**. La réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie peut être jugée par différents critères permettant un suivi du traitement de fond de la PR : l'ACR 20, l'amélioration du DAS 28, la mesure de la qualité de vie fonctionnelle (HAQ-DI, SF-36), l'évaluation de la fatigue ressentie par le malade (FACIT), des critères radiologiques.

La prise en charge thérapeutique de la maladie, la plus précoce possible, consiste en :

- **traitements symptomatiques** : anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes, antalgiques de niveau I et II, injection locale de dérivés cortisoniques ;
- **traitements de fond**, seuls ou en association : méthotrexate (médicament de référence), sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine, azathioprine, D-pénicillamine, ciclosporine et sels d'or.
- depuis une dizaine d'années, les **biothérapies** dont les premières cibles thérapeutiques ont visé les cytokines (TNF- α et IL-1).

L'utilisation clinique des anti-TNF α (adalimumab, étanercept et infliximab) s'est progressivement affinée. L'anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1, a montré une efficacité satisfaisante mais avec une administration quotidienne par voie sous-cutanée, plus contraignante. Les nouvelles biothérapies visent des cellules immunitaires, les lymphocytes B avec le rituximab, les lymphocytes T avec l'abatacept ; ces deux médicaments sont traités dans cet article.

Le **rituximab** est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, présent sur tous les lymphocytes B matures. En 2006, le rituximab a obtenu l'AMM dans la prise en charge des PR actives et sévères en échec d'au moins un anti-TNF, selon le schéma d'administration de 2 perfusions de 1 g à 14 jours d'intervalle. Des données récentes préconisent un intervalle de 6 mois entre 2 cures.

L'**abatacept** est un immunosuppresseur, modulateur sélectif de la costimulation des lymphocytes T, en mimant l'action physiologique du CTLA-4. Il est indiqué, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au traitement de fond, dont au moins un anti-TNF. Il en résulte une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles.

Les thérapeutiques médicamenteuses utilisées dans la PR se sont étoffées plus récemment avec de nouvelles biothérapies visant des cytokines : l'IL-6 avec le tocilizumab, le TNF- α avec le certolizumab et le golimumab. Ces trois nouveaux médicaments seront évalués dans le prochain Dossier du CNHIM N°5-2010, avec les stratégies thérapeutiques actuelles.

Mots clés : abatacept, anticorps monoclonal, immunosuppresseur, interleukine, maladie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, rituximab, rhumatisme, TNF- α .

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic **inflammatory rheumatism** affecting multiple joints and associated with inflammation of the synovial membrane. It is an **autoimmune disease** relapsing and on heterogeneous patterns of gravity. Without treatment, RA results in joints destruction and deformity. The origin of this disease is multifactorial.

The diagnosis, mostly clinical, must be done as early as possible. Once installed, the PR gets progressively worse with an extension of joints damage and extra-articular damage which could jeopardize the patient's prognosis. In 1987, the American College of Rheumatology (ACR) has

proposed 7 criteria for classification of RA in order to define a profile of patients. In 2009 new criteria - ACR 2009 - are the criteria for early diagnosis of the disease.

The therapeutic response on disease activity may be judged by different criteria for monitoring DMARDs: ACR 20, DAS 28 improvement, quality of life function (HAQ- DI, SF-36), assessment of fatigue felt by the patient (FACIT), radiological criteria.

The therapeutic management of RA at the earliest possible, consists of:

- **symptomatic treatment:** anti-inflammatory drugs or steroids, painkillers Level I and II, local injection of cortisone derivatives;

- **DMARDs**, alone or in combination, methotrexate (the reference drug), sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, azathioprine, D-penicillamine, cyclosporine and gold salts;

- the last ten years, the biotherapies whose first therapeutic targets aimed cytokines (TNF- α and IL-1). The clinical use of anti-TNF- α (adalimumab, etanercept and infliximab) was gradually refined. Anakinra (IL-1 receptor antagonist) showed a satisfactory efficacy but with a daily subcutaneous administration. New biological therapies aim of immune cells, B lymphocytes with rituximab, T lymphocytes with abatacept; these two drugs are discussed in this article.

Rituximab is a monoclonal antibody directed against CD20, present on all mature B lymphocytes. In 2006, rituximab has received marketing authorization in the treatment of active and severe RA in failure of at least one anti-TNF, with a dosing regimen of two infusions of 1 g to 14 days apart. Recent data call for a 6 month interval between 2 cures.

Abatacept is an immunosuppressor, selective modulator of the co-stimulation of T lymphocytes, by mimicking the physiological action of CTLA-4. It is indicated in combination with methotrexate in the treatment of active RA, moderate to severe, in case of inadequate response or intolerance to DMARDs including at least one anti-TNF. This results in a reduction in the progression of structural damage and an improvement of functional capacities.

The drug therapies used in RA were expanded recently with new biological therapies targeting cytokines: IL-6 with tocilizumab, TNF- α with certolizumab and golimumab. These three new drugs will be evaluated in the next issue of Dossier du CNHIM No. 5-2010; therapeutic strategies to optimize the management of patients with RA will also be addressed.

Key words: abatacept, autoimmune disease, immunosuppressor, interleukin, monoclonal antibody, rheumatoid arthritis, rheumatism, rituximab, TNF- α .