

Résumé

La **polyarthrite rhumatoïde** (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques ; c'est une pathologie auto-immune. Une première partie de cet article dédié à la prise en charge de cette maladie, parue dans Dossier du CNHIM 2010-XXXI-4, traitait de l'épidémiologie de la PR, de sa physiopathologie, de son diagnostic, et en ce qui concerne sa prise en charge thérapeutique, des traitements symptomatiques, des traitements de fond (avec les critères d'évaluation de leur efficacité), ainsi que des nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, le rituximab et l'abatacept. Cette deuxième partie traite des **nouvelles biothérapies** dont la cible thérapeutique est la **cytokine IL-6** (tocilizumab) ainsi que **deux nouveaux anti-TNFa** (certolizumab pegol et golimumab). Ces nouvelles biothérapies enrichissent l'arsenal thérapeutique de la PR dont il convient d'optimiser l'utilisation afin d'induire une rémission pour le maximum de malades.

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1, dirigé contre les récepteurs de l'IL-6. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathogenèse de la PR ; les malades atteints de PR présentent des concentrations élevées d'IL-6 et de récepteurs solubles de l'IL-6 dans le liquide synovial.

L'efficacité du tocilizumab sur l'amélioration des signes cliniques et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de plusieurs études cliniques. Il est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les malades adultes, en association au méthotrexate (MTX) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à au moins un traitement de fond ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX.

La posologie est de 8 mg/kg en perfusion IV toutes les 4 semaines. Un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place au niveau européen avec une surveillance spécifique des effets indésirables comme les infections graves, et la tenue de registres évaluant le profil de sécurité à long terme du tocilizumab.

Le **certolizumab** est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le TNF-a. Le certolizumab se lie au TNF-a avec une grande affinité et le neutralise. L'efficacité du certolizumab pegol administré par voie sous-cutanée a été évaluée dans plusieurs études cliniques. Il est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les malades adultes en association au MTX, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX. La posologie est de 400 mg en dose initiale, suivi de 400 mg à S2 et S4 puis 200 mg toutes les 2 semaines. Un plan de gestion des risques a été mis en place pour surveiller les risques infectieux et carcinogènes.

Le **golimumab** est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par ADN recombinant. L'efficacité clinique du golimumab a été évaluée par plusieurs études cliniques. Le golimumab est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère en association avec le MTX, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond. La posologie est de 50 mg en SC une fois par mois.

Mots clés : anticorps monoclonal, biothérapie, certolizumab, golimumab, interleukine, maladie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme, TNF-a, tocilizumab.

Abstract.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory arthritis; it is an autoimmune disease. The first part of this article about the management of this pathology, published in Dossier CNHIM 2010-XXXI(4), dealt with the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and its therapeutic management including symptomatic treatment, DMARDs (and evaluation criteria), and new biological therapies targeting immune system cells ie rituximab and abatacept. This second part deals with **new biological agents** whose therapeutic target is the **cytokine IL-6** (tocilizumab) and **two new anti-TNFa** (certolizumab pegol and golimumab). These new biological therapies should optimize the management of PR in order to induce remission for the larger number of patients.

Tocilizumab is a recombinant monoclonal IgG1 directed against the receptors for IL-6. IL-6 is a proinflammatory cytokine involved in the pathogenesis of RA; the RA patients have high levels of IL-6 and soluble receptors of IL-6 in synovial fluid. The efficacy of tocilizumab in improving clinical signs and symptoms of RA was assessed in several clinical studies. It is indicated for the treatment of active RA, moderate to severe in adult patients, in combination with methotrexate (MTX) in case of inadequate response or intolerance to at least one DMARD monotherapy or in case of intolerance to MTX. The dose is 8 mg/kg IV infusion every 4 weeks. A risk management

plan was established at European level with specific monitoring of side effects such as severe infections and registries evaluating the profile of long-term safety of tocilizumab.

Certolizumab is a Fab' fragment of recombinant humanized antibody directed against TNF-a. Certolizumab binds to TNF-a with high affinity and neutralizes it. The efficacy of certolizumab pegol administered subcutaneously has been evaluated in several clinical studies. Certolizumab is indicated for the treatment of

active RA, moderate to severe in adult patients, in combination with MTX inadequate response to DMARDs or as monotherapy in case of intolerance to MTX. The initial dose is 400 mg followed by 400 mg on W2 and on W4, then 200 mg every 2 weeks. A risk management plan was put in place to monitor risks of infection and carcinogens.

Golimumab is a human monoclonal IgG1 produced on a hybridoma cell line of mice by recombinant DNA. The clinical evaluation of golimumab was evaluated by several clinical studies. Golimumab is indicated for the treatment of moderate to severe active RA in combination with MTX in case of inadequate response to DMARDs. The dosage is 50 mg SC once a month.

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