

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 11

**LE TOCILIZUMAB DANS LE TRAITEMENT
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :
EXPERIENCE DU SERVICE DE RHUMATOLOGIE,
HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V
(A PROPOS DE 25 CAS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Manal BENSAOUD

Née le 27 Octobre 1986 en France

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Polyarthrite rhumatoïde – Tocilizumab – Efficacité – Tolérance.

JURY

Mr. A. EL MAGHRAOUI
Professeur de Rhumatologie
Mr. A. BEZZA
Professeur de Rhumatologie
Mr. L. ACHEMLAL
Professeur de Rhumatologie
Mme. B. AMINE
Professeur de Rhumatologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-physiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie

Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie

Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo ptisiologie
Hématologie biologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique

Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

****Enseignants Militaires***

Mise à jour le 02/05/2013

Dédicaces



✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.



A mon très cher père

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.



A mon cher mari
Yassir BENSOUUD

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur
amoureuse, compréhensive et indulgente.*

*je te remercie pour tout le bonheur que tu m'as procuré, pour tout
l'amour que tu m'as donné et pour tous les sacrifices que tu n'as
cessé de faire pour me faciliter mon parcours.*

*Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements
ce travail n'aurait vu le jour.*

*Je ne peux être que fière d'être la femme que tu as choisi pour
continuer le chemin ensemble.*

*Que Dieu m'aide à te procurer le bonheur que tu mérites, Que ce
travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour
sincère et fidèle.*

*Que dieu tout puissant qui nous a réunis sur terre, nous réunisse
dans son paradis éternel.*



*A ma chère sœur NADA,
son mari YOUSSEF(FRÈRE) et le petit JAD*

*Il y a tant de choses à en sécher toute l'encre de ce monde
mais aucune dédicace ne saurait exprimer
mon respect et mon profond amour.*

*Que Dieu vous garde vous et votre petite famille
spécialement mon petit JADOO ;*

Et vous procure santé, longue vie et bonheur éternel.



A MES adorables sœurs

Sarah et Yasmine

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*



A mes beaux parents

Bensaoud Kacem et Haouach Fanida

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer
avec des mots tout l'amour et l'affection que j'ai pour vous.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,
et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour,
ma gratitude et mon grand attachement.*



A ma belle sœur Samia et son mari Yassine.

Mes beaux frères Naoufal et Yazid.

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux, Je vous souhaite tout
le bonheur que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé
à donner le meilleur de moi-même.*



*A mes tantes Nadira, Latifa (Teeta), Ghizlane
et ses 2 petits anges (Mariam et Amal)*

*Quelques soient mes expressions en ce moment,
je n'arriverais pas à exprimer ma gratitude pour votre amour,
votre soutien et vos encouragements tout le long de mon parcours
Puisse Dieu tout puissant, vous prêter santé réussite et longue vie.*

A la mémoire de mon très cher oncle HASSAN BENSOUUD

*Aucun mot ne pourrait exprimer la reconnaissance,
l'estime et le respect que je vous porte.
J'aurais tellement aimé que vous soyez là, le jour de ma soutenance.
Puisses-tu reposer en paix*



A mes très chères sœurs Hajar, Sanae et Asma

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

Les moments que nous avons partagés sont inoubliables.

Merci d'être à mes cotés pour me soutenir et pour m'aider.

*Je vous souhaite un avenir plein de bonheur,
de santé et de prospérité.*

A mes tantes, mes oncles

A mes cousins et mes cousines

A toute la famille

Je vous dédie tous, ce travail pour votre amour et encouragement.

Veillez en trouver l'expression de mon profond respect et grand amour.



Aux familles:

LAGHRISSI

CHIGRI

BARAHIOVI

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect

le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



*A mes chères amies HAJAR ELKOUARTY HIND ZEJLY
(HINDOU) ET AMINA AMJAHDI (MINA)*

*Les moments inoubliables que nous avons partagé ensemble
au cours de nos stages d'internat resteront gravés dans ma mémoire,
nous avons appris ensemble le sens de la responsabilité,
de l'organisation et nous avons goûté ensemble la joie de réussir
de grands événements...*

*je vous dédie ce travail en vous souhaitons
tout le bonheur et la réussite du monde*

A tous mes confrères résidents et résidentes en cardiologie

A tous les internes promotion 2010

A tous les membres de l'AMIR

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments
de considération et de reconnaissance envers votre soutien
et vos encouragements le long de mes études.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis
attentifs et fidèles, et des camarades serviables.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité



*A tous ceux qui m'ont plus particulièrement
aidée et soutenue pendant cette thèse :*

Dr IMAD GHOZZANI

Mr DRISS

Mme SANAE TASSI



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur ABDELLAH ELMAGHRAOUI
Professeur de rhumatologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse
et de juger notre travail.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur AHMED BEZZA
Professeur de rhumatologie*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur LAHSEN ACHEMLAL
Professeur de rhumatologie

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

*Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance
et de l'estime que nous portons à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.



A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur BOUCHRA AMINE
Professeur de rhumatologie

Vous avez accepté de juger ce travail avec
une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements
et profond respect.



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR	5
II.A. Facteurs déclenchants	5
II.B. Mécanismes physiopathologiques	6
II.B. 1. Les acteurs cellulaires	6
II. B. 2. Les acteurs intercellulaires	9
II. C. La destruction articulaire	12
II. D. Rôle de l'IL-6 dans la physiopathologie de la PR	14
III. EVALUATION DE LA PR :	18
III.A. Critères d'activité.....	18
III. A.1. Disease activity score.....	18
III. A.2. Simplified disease activity index.....	19
III. A.3. Clinical disease activity index	20
III.B. La sévérité de la maladie	21
III.C. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ).....	21
IV. TRAITEMENTS AU COURS DE LA PR :	23
IV. A. Traitement symptomatique	23
IV.A.1. Les AINS	23
IV.A.2. Glucocorticoïdes	23
IV. B. Traitements de fond.....	24
IV.B.1. DMARDcs (conventionnels synthétiques)	24
IV.B.1.a. Le méthotrexate (MTX).....	24
IV.B.1.b. Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg)	24

IV.B.1.c. La sulfasalazine (Salazopyrine®)	25
IV.B.1.d. Antipaludéens de synthèse (APS).....	26
IV.B.2. DMARDs biologiques (biothérapie).....	26
IV.B.2.a. Anti-TNF α :	29
IV.B.2.b. Tocilizumab (anti-il6).....	30
IV. C. Stratégie thérapeutique globale dans la polyarthrite rhumatoïde (adapté au contexte Marocain à partir des recommandations de l'EULAR 2010)	37
IV.D. Evaluation de la réponse thérapeutique.....	44
Critères de l'American College of Rheumatology	44
Critères de réponse de l'EULAR.....	45
V. MATERIEL ET METHODE	47
V.A. But de l'étude	47
V.B. Population.....	47
V.C. Méthodes.....	47
V. C. 1. Recueil des données	47
V. C. 1. a. Les données sociodémographiques des patients.....	47
V. C. 1.b. Caractéristique de la PR avant le début du tocilizumab	48
V. C.1. c. critères d'inclusion	48
V. C.1. d. critères d'exclusion	48
V.C.1. e. Condition d'utilisation du tocilizumab.....	51
V.C.1. f. Evaluation de l'efficacité	51
V.C.1. g. Evaluation de la tolérance.....	51
V.C.2. Analyse statistique	52

VI. RESULTATS	54
VI.A. Etude descriptive de la population étudiée	54
VI.A.1. Données sociodémographiques	54
VI.A.1.a. Répartition selon le sexe.....	54
VI.A.1.b. Répartition selon l'âge.....	54
VI.A.2. Les Antécédents des patients.....	55
VI.A.3. Caractéristiques de la PR avant l'administration du Tocilizumab.....	56
VI.A.3.a. La durée d'évolution de la PR.....	56
VI.A.3.b. Evaluation de l'activité de la PR	57
VI.A.3.c. Le retentissement sur la vie quotidienne HAQ	58
VI.A.3.d. Traitement concomitant au tocilizumab	59
VI.A.4. Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 6mois de l'administration du tocilizumab	59
VI.A.4a. Evolution du DAS28.....	59
VI.A.4.b. Evolution du HAQ	60
VI.A.4.c. Evolution de la CRP	61
VI.A.4.d. Evolution de l'hémoglobine	62
VI.A.4.e. Evolution des doses de corticoïdes	63
VI.A.4.f. Evolution du LDL	64
VI.A.4.g. Evolution du taux des leucocytes :	65
VI.A.5. Evaluation de la réponse EULAR à 6mois	67
VI.A.6. La Tolérance au Tocilizumab	68
VI.B. Etude Analytique	69

VII.DISCUSSION	71
VII.A. Efficacité	71
VII.A.1. Efficacité clinique	71
VII.A.1.a Le tocilizumab en cas d'échec au méthotrexate (MTX) ou aux autres traitements de fond conventionnels synthétiques	72
VII.A.1.b. Le tocilizumab en cas d'échec aux anti-TNF	74
VII.A.1.c. Le tocilizumab en monothérapie de première ligne comparée au MTX	75
VII.A.1.d. Comparaison entre le tocilizumab et l'adalimumab en monothérapie	76
VII.A.2. Efficacité structurale du tocilizumab	76
VII.B. Tolérance	78
VII.B.1.Infections	78
VII.B.2. Cytolyse hépatique	79
VII.B.3. Neutropénie	80
VII.B.4. Hypercholestorélemie	80
VII.B.5. Malignité	83
VII.B.-6. Réactions à la perfusion	84
VIII. CONCLUSION	86
ANNEXES	87
RESUMES	103
BIBLIOGRAPHIE	107

ABRÉVIATIONS:

ACPA	: Anti-citrullinated peptide antibodies
ACR	: American college of rheumatology
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: Alanine amino transférase
ALC	: Absolue lymphocyte counts
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
APS	: Antipaludéens de synthèse
ASAT	: Aspartate amino transférase
ATCD	: Antécédent
CCP	: cyclic citrullinated peptide
CD4	: cluster de différenciation 4
CDAI	: Clinical disease activity index
CRP	: C-Réactive Protéine
CTC	: Corticothérapie
CTLA 4	: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
DAS	: Disease activity score
DMARDs	: disease modifying anti-rheumatic drugs
EBV	: Epstein barr virus
ECG	: Electrocardiogramme
E.coli	: Escherichia coli
EULAR	: Europeen ligue against rheumatism
G6PD	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GB	: Globule blanc

G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
GP130	: Glycoprotéine 130
GR	: Globule rouge
HAQ	: Health assessment questionnaire
HB	: Hémoglobine
HDL	: High-density lipoprotein
HLA	: human leucocyte antigen
IDR	: Intradermo réaction
IL	: Interleukine
IR	: Insuffisance rénale
LB	: Lymphocyte B
LDL	: Low-density lipoprotein
LT	: Lymphocyte T
LTA	: Lymphocyte T auto réactif
LSN	: Limite supérieure normale
MMP	: Matrix métalloprotéinases
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MRA	: Myeloma receptor antagonist
MTX	: Méthotrexate
NAD	: Nombre d'articulation douloureuse
NAG	: Nombre d'articulation gonflée
NFS	: Numération formule sanguine
PADI	: Peptidylarginine deiminase
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RANKL	: Receptor activator of NF- κ B ligand

RM	: Raideur matinale
ROR	: Retinoic acid related orphan receptor-t
RX	: Radiographie
SC	: Sous cutanée
SDAI	: Simplified disease activity index
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
SZP	: Salazopyrine
TCZ	: Tocilizumab
TGF β	: Transforming growth factor beta
TNF	: Tumor necrosis factor
TRAF-1-C5	: TNF receptor-associated factor 1
Treg	: Lymphocyte T régulateur
VS	: Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde [31]

Figure2 : Activation des ostéoclastes, [32]

Figure3 :IL6 le cœur de l'inflammation [46].

Figure4 : Action articulaire et biologique de l'IL6 [47].

Figure 5: Classes biothérapeutiques et années d'approbation

Figure 6 : les cibles thérapeutiques au cours de la PR

Figure7 : comment bloquer l'activité de l'il6 [65,66]

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

Graphique2 : Répartition des patients selon les différents ATCD dans notre population.

Graphique 3: Répartition des patients selon la durée d'évolution

Graphique 4 : Répartition des patients selon l'activité de la PR

Graphique5 : Répartition des patients selon le retentissement socioprofessionnel (HAQ)

Graphique 6 : Evolution du DAS28 sous tocilizumab

Graphique 7 : Evolution du HAQ sous tocilizumab

Graphique 8 : Evolution de la CRP sous tocilizumab

Graphique 9 : Evolution de l'hémoglobine sous tocilizumab.

Graphique10: Evolution de la dose de corticothérapie sous tocilizumab.

Graphique 11 : Evolution du LDL sous tocilizumab :

Graphique12 : Evolution des leucocytes sous tocilizumab

Graphique13 : Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS28 sous Tocilizumab

Graphique 14 : Taux de réponse EULAR sous Tocilizumab

Graphique15: Cinétique d'apparition des modifications du LDL cholestérol sous tocilizumab

:Etudes contrôlées à 6 mois[87]

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : critère de sévérité de la PR [49] :

Tableau 2 : Réponse thérapeutique selon l'EULAR

Tableau 3 : Evolution au cours du temps des différents paramètres cliniques et biologiques sous tocilizumab :

Introduction



I. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant principalement les petites et les grosses articulations, de manière bilatérale, symétrique, déformante et destructrice évoluant par poussées, avec une aggravation progressive responsable d'un handicap fonctionnel, posant ainsi un véritable problème de santé publique.

La polyarthrite rhumatoïde débute classiquement entre 40 et 60 ans avec une nette prédominance féminine puisqu'elle touche environ quatre femmes pour un homme.

D'étiologie inconnue, il s'agit d'une maladie polyfactorielle qui survient sur un terrain particulier où interviennent des facteurs génétiques, immunologiques, psychologiques, hormonaux et environnementaux. D'autres facteurs semblent intervenir dans le déclenchement de la maladie par un mécanisme de « mimétisme moléculaire » et notamment un stress affectif ou une période de surmenage, une infection bactérienne ou virale, bien qu'aucun agent spécifique n'a été identifié (EBV, certains rétrovirus, *E. Coli*, mycobactéries, *Borrelia burgdorferi* ...) [1].

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie progresse mais il persiste encore des zones d'ombres.

L'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces est aujourd'hui démontré. La prise en charge de la PR a été révolutionnée par l'avènement des traitements biologiques qui permettent d'espérer des stratégies de plus en plus

ciblées, avec « le bon traitement pour le bon patient... au bon moment». Ces immunomodulateurs biologiques ont pour cible soit les cellules et leurs molécules de co-stimulation, soit les cytokines (Anti-TNF, IL-1, IL-6...).

L'inhibition de l'IL-6 est l'une des options les plus intéressantes. Les effets locaux et systémiques de l'IL6 en font une cible séduisante. Les essais cliniques du Tocilizumab (anti-IL6) ont largement prouvé son efficacité clinique et structurale. Les données sur la tolérance sont globalement rassurantes, mais des registres de surveillance sont nécessaires à long terme [2].

*Physiopathologie
de la PR*



II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR

II.A. Facteurs déclenchants

Plusieurs mécanismes pouvant amener au développement de la PR ont été découverts. Tous contribuent à une réaction inflammatoire au sein de l'articulation qui va s'amplifier avec pour conséquence une atteinte structurale et une dégradation du cartilage et de l'os.

Les mécanismes déclenchants ce processus inflammatoire, bien que encore non complètement compris, laissent supposer que le développement de la PR est la résultante d'une interaction entre le profil génétique des patients et leur environnement quotidien, entraînant une anomalie de la réponse immunitaire et le déclenchement d'une réaction inflammatoire incontrôlée.

Les études de prévalence intrafamiliale ou entre jumeaux ont permis de montrer que la contribution génétique est de l'ordre de 50% à 60% dans le développement d'une PR [3].

Au plan génotypique, plus de 80% des patients sont porteurs de l'allèle *HLA-DRB1*04* [4]. D'autres facteurs de risques génétiques ont été identifiés (plus de 30 de ces gènes n'appartenant pas au CMH ont été identifiés [5], tels que *PTPN 22*, *PADI4*, *STAT4*, *TRAF1-C5* et *TNFAIP3* [6], les deux premiers ayant été mis évidence dans la cohorte VERA [7, 8]. Ils ne sont pas tous encore validés et leur prévalence individuelle est évidemment beaucoup plus faible chez les patients, puisque la présence simultanément de tous ces facteurs n'est pas nécessaire pour conduire à la PR [9].

Les facteurs environnementaux sont encore aujourd'hui mal connus. Toutefois, le tabagisme actif est aujourd'hui un facteur de risque clairement identifié [10,11], même si il n'a pas encore été possible de déterminer quel composant de la cigarette est à l'origine de ce sur-risque. En revanche il semble exister un effet dose-dépendant avec un risque augmentant de façon linéaire en fonction du nombre de paquet/année fumé par les patients [12].

Outre le tabagisme actif d'autres facteurs environnementaux ont été décrits mais leur corrélation est moins affirmée. On retrouve ainsi le sexe féminin, la notion de périodontite chronique, l'obésité et un niveau socio-économique bas [13].

II.B. Mécanismes physiopathologiques

II.B. 1. Les acteurs cellulaires

La PR se caractérise par une réaction inflammatoire chronique au sein des articulations. Les mécanismes précis ne sont pas encore clairement établis à ce jour, cependant ils associent une réponse immunitaire innée et acquise avec production de cytokines pro-inflammatoires et activation de cellules cibles qui vont d'une part entretenir l'inflammation et d'autre part activer des mécanismes destructeurs des tissus osseux et cartilagineux au sein de l'articulation (Figure 1).

Le premier évènement de cette cascade inflammatoire correspond à l'activation de la réponse immunitaire innée par activation des cellules dendritiques par du matériel exogène (reconnu comme non soi) ou des épitopes autologues (du soi) qui deviennent immunogènes [14]. Pour organiser une réponse immune contre ces immunogènes, interviennent habituellement les «

cellules présentatrices de l'antigène » comme les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B (LB) qui présentent les antigènes aux lymphocytes T (LT) [15].

Dans la physiopathologie de la PR, ce sont les cellules dendritiques qui sont suspectées d'être les principales cellules présentatrices de l'antigène. En effet dans le tissu synovial le nombre de cellules dendritiques est corrélé au taux d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA, aussi nommés anti-CCP) présents dans le sérum des patients [16]. La dérégulation de la présentation antigénique par les cellules dendritiques permettrait donc l'initiation et la pérennisation d'une réponse inflammatoire non contrôlée.

Dans la lignée lymphocytaire T, on recense des LT dits « auto-réactifs » (LTA) qui sont capables de réagir avec les peptides du soi qui leur sont présentés.

En situation physiologique il existe au sein du thymus une sélection négative de ces LTA reconnaissant les auto-peptides qui les conduit à l'apoptose. Cette sélection négative semble absente ou déficiente chez les patients atteints de PR puisqu'on retrouve des taux plus élevés de LTA circulants [17].

En situation physiologique, les LT naïfs, après contact avec un antigène, se différencient en LT Th1 sécrétant trois cytokines majeures dans la genèse de la réaction inflammatoire : interféron γ , IL2 et IL17. L'activation de ces lymphocytes T est contrôlée par les LT régulateurs. La présence des macrophages et des cellules dendritiques produisent un milieu favorable à la différenciation des LT en LT Th17 et surtout un milieu défavorable aux LT

régulateurs (Treg) et entretiennent ainsi un déséquilibre en faveur d'une réaction pro-inflammatoire [18]. Les LT activés, migrent du sang périphérique vers la synoviale où ils activent les cellules résidentes : cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes et lymphocytes B.

En situation pathologique, comme la PR, ce sont les macrophages, les cellules dendritiques ou les monocytes qui vont être des acteurs intra-articulaires essentiels de la cascade immunitaire et inflammatoire. Une fois activées ces cellules produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que le $TNF\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6 qui permettent le développement d'une réaction inflammatoire locale et systémique en induisant la synthèse de médiateurs primaires de l'inflammation tels que la prostaglandine 2, oxyde nitrique et d'autres radicaux libres, par les cellules avoisinantes au sein de la synoviale. Les fibroblastes sont eux-mêmes activés et par défaut de contrôle apoptotique prolifèrent de façon anormale au sein de la membrane synoviale [19].

Les lymphocytes B jouent aussi un rôle important. Tout d'abord comme pour les LT la sélection négative des LB auto-réactifs semble altérée chez les patients atteints de PR [20]. Le lymphocyte B a de multiples rôles dans les mécanismes pathogéniques de la PR. Ils sont tout d'abord des cellules présentatrices de l'antigène stimulant les lymphocytes T $CD4+$, en particulier les LB avec facteurs rhumatoïdes membranaires [21].

L'analyse de la membrane synoviale des patients, parfois prélevée sous arthroscopie après anesthésie générale [22], a permis de démontrer qu'il se créait au sein de cette membrane des centres germinatifs ectopiques au sein desquels sont retrouvés des plasmocytes, des LB $CD20+$ matures en interaction avec des

LT CD4+ et des lymphocytes B activés, le tout dans un réseau de cellules dendritiques [23]. Les LB ont aussi pour rôle la production de certains auto-anticorps retrouvés dans la PR : les facteurs rhumatoïdes, différents types d'ACPA [24] et les anticorps anticollagène. Ces anticorps formeraient aussi des complexes immuns participant à la genèse de l'inflammation et à son entretien [25]. Enfin les LB sont aussi producteurs de cytokines, avec sécrétion de cytokines auto-inflammatoires telles que le TNF α , IL-6 et lymphotoxine [26].

II. B. 2. Les acteurs intercellulaires

Les cytokines sont les messagers intercellulaires et jouent donc un rôle primordial dans la physiopathologie de la PR. La balance entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires est déséquilibrée en faveur de l'inflammation [18]. Le TNF α est l'acteur clé parmi les différentes cytokines impliquées. Il permet l'activation cellulaire avec production d'autres cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL1, l'IL6, l'IL23 et le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) ; l'expression de molécules d'adhésion cellulaires ; la protection de fibroblastes synoviaux ; la néo-angiogénèse et la suppression des LT régulateurs [27]. L'interleukine 6 active les leucocytes synoviaux, la production d'anticorps en participant à la différenciation des LB en plasmocytes, et intervient aussi dans les effets systémiques extra-articulaires tels que l'anémie et la dérégulation du métabolisme lipidique [28]. Le rôle de ces 2 cytokines a été confirmé par l'efficacité importante des traitements anti-TNF α et anti-IL6.

D'autres cytokines semblent impliquées dans la physiopathologie de la PR bien que le recours à ces cibles thérapeutiques semble moins efficace que les traitements anti-cytokiniques précédemment cités.

L'interleukine 1 possède plusieurs effets pro-inflammatoires, elle induit la production de métalloprotéinases ; l'activation des monocytes, des LT et des LB ; la production de molécules d'adhésion cellulaire, de facteurs angiogéniques et des prostaglandines [29]. De nombreuses autres cytokines pro-inflammatoires font aujourd'hui l'objet de recherche comme potentielles cibles thérapeutiques dans la PR.

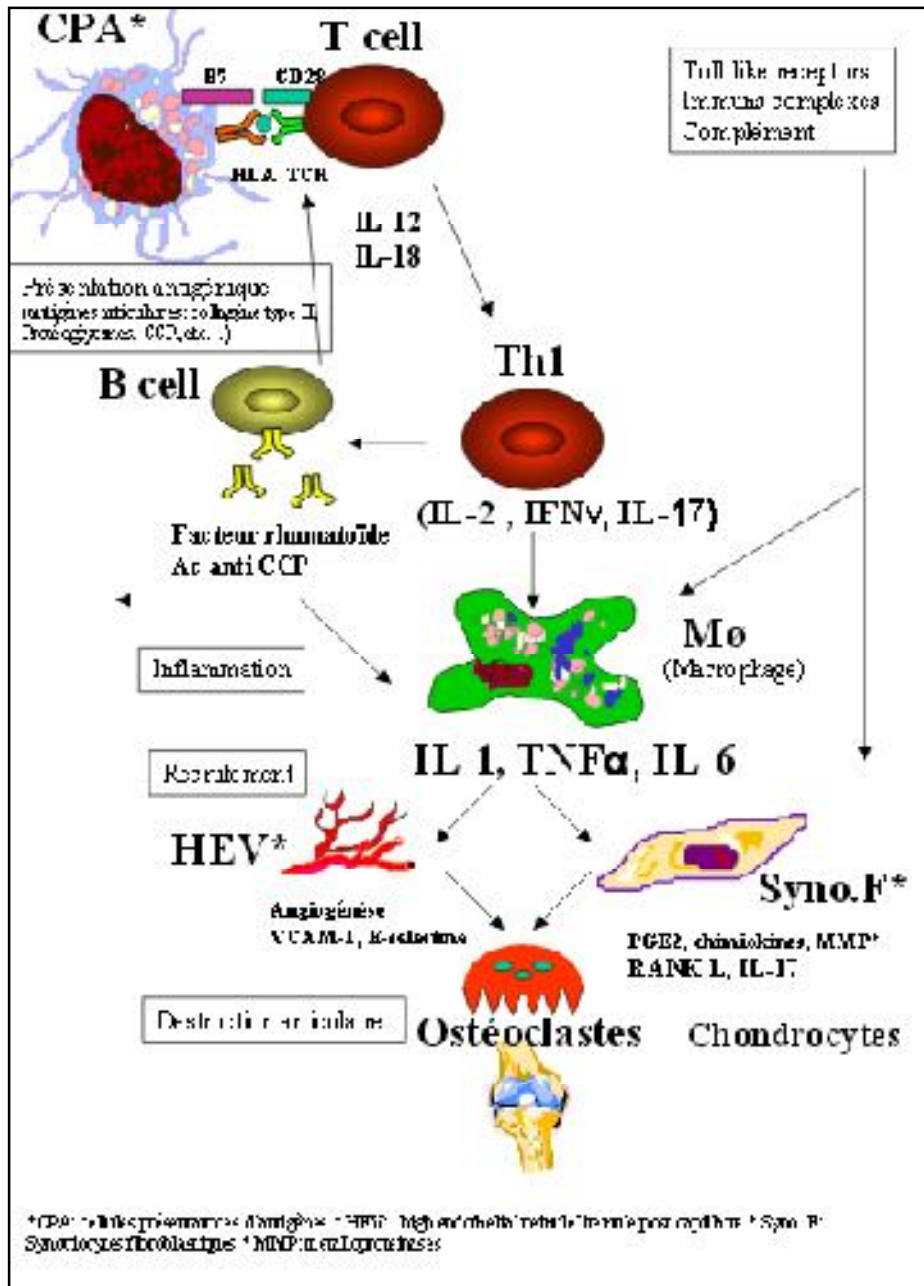


Figure 1 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde [31]

II. C. La destruction articulaire

La synovite inflammatoire est l'acteur principal de la destruction articulaire qui intervient au cours de la PR. Le cartilage est altéré par la production de métalloprotéinases (MMP) par les fibroblastes synoviaux. Ces MMP détruisent le maillage de collagène de type II induisant directement une modification biomécanique du cartilage qui s'altère. La MMP principalement mise en évidence dans ce processus est la MMP 14 [30].

L'érosion osseuse qui apparaît dans les 3 années qui suivent l'apparition de la PR chez 90% des patients [31] est la conséquence de cet état inflammatoire intra synovial prolongé. L'activation des ostéoclastes est la résultante directe de la production des cytokines pro-inflammatoires au sein de la synoviale.

L'acteur majeur de l'ostéoclastogénèse est le RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand). Le RANKL est une cytokine de la famille du TNF et joue un rôle majeur dans la résorption osseuse en tant que cytokine nécessaire à la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes et au maintien de la survie de ces derniers [32]. Les principales cellules sécrétrices de RANKL sont les ostéoblastes, les LT activés, les LB matures produisent elles aussi du RANKL [33]. Enfin la synthèse de RANKL est majorée par la présence de l'hormone parathyroïdienne, la vitamine D et surtout les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17 et le TNF α [34, 35].

Le TNF α , outre son effet inducteur de sécrétion de RANKL pourrait agir directement sur les précurseurs ostéoclastiques, ce rôle restant encore débattu [36]. En revanche il est maintenant établi qu'il permet la survie des ostéoclastes matures [37].

Les autres cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et IL-17 interviennent elles aussi dans l'activation des précurseurs ostéoclastiques et dans la survie des ostéoclastes matures induisant donc un déséquilibre de la balance osseuse en faveur de la destruction [32] (Figure 2).

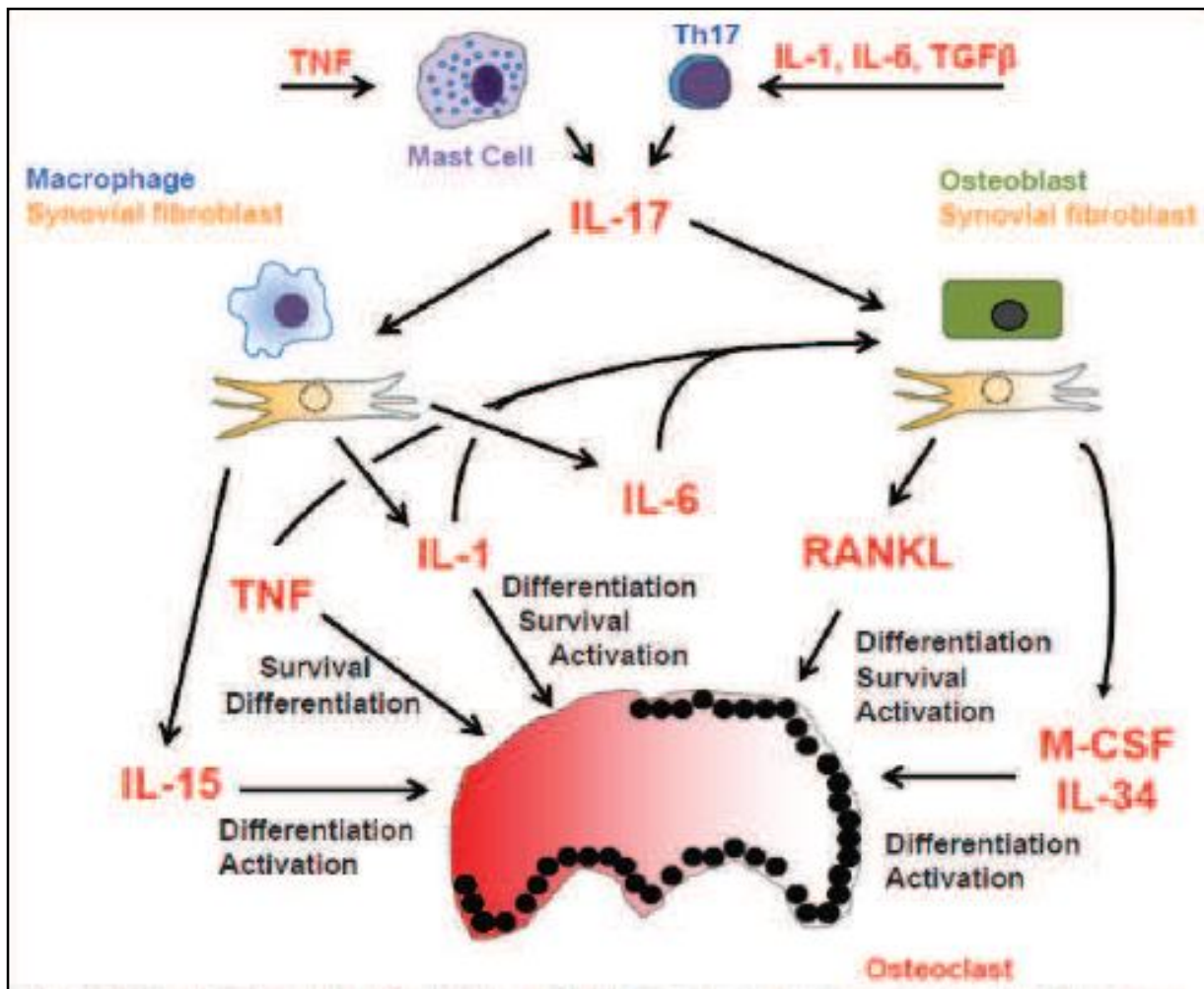


Figure2 : Activation des ostéoclastes, [32]

Voies principales de l'activation de l'ostéoclastogénèse par les cytokines, dans la polyarthrite rhumatoïde. Le TNF, l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-17 augmentent l'expression de RANK Ligand dans les ostéoblastes et les fibroblastes synoviaux. RANKL intervient dans la différenciation, la survie et l'activation des ostéoclastes.

II. D. Rôle de l'IL-6 dans la physiopathologie de la PR

Les effets locaux et systémiques de l'IL-6 rendent son inhibition très intéressante dans le traitement de la PR. Localement, l'IL-6 joue un rôle central dans la physiopathologie de la PR, en favorisant le passage à une réaction inflammatoire chronique [38], en stimulant la formation du pannus synovial, et en activant la destruction ostéo-cartilagineuse [39,40].

L'IL-6 est aussi le principal facteur de stimulation de la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, comme la CRP (C reactive protein) [41].

Elle stimule également la synthèse de l'hepcidine, qui par son action sur le métabolisme ferrique, contribue à l'anémie qui accompagne les poussées inflammatoires de la maladie [42]. De plus, par son action centrale sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, l'IL-6 induit les signes systémiques telles la fièvre, les perturbations du sommeil et la fatigue [43,44].

En plus de ses différentes actions au cours de la réaction inflammatoire, l'IL-6 a des effets immunologiques majeurs, dont le principal est sans doute son rôle dans la différenciation des lymphocytes T. Les modèles murins de maladies auto-immunes, ont montré que la différenciation des lymphocytes Th0 en

lymphocytes Th17 est régulée par l'environnement cytokinique. Ainsi, en la présence seule du TGF β , les LT naïfs se différencient en LT régulateurs (Treg) alors que le développement des lymphocytes Th17 est inhibé. Lorsque l'IL-6 et le TGF β sont tous les deux présents, la différenciation en lymphocytes Th17 se fait grâce à l'activation de STAT3 et du facteur de transcription ROR (retinoic acid related orphan receptor-t) [45]. À l'inverse, l'IL-6 peut avoir une action négative sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), inhibant ainsi leurs fonctions suppressives.

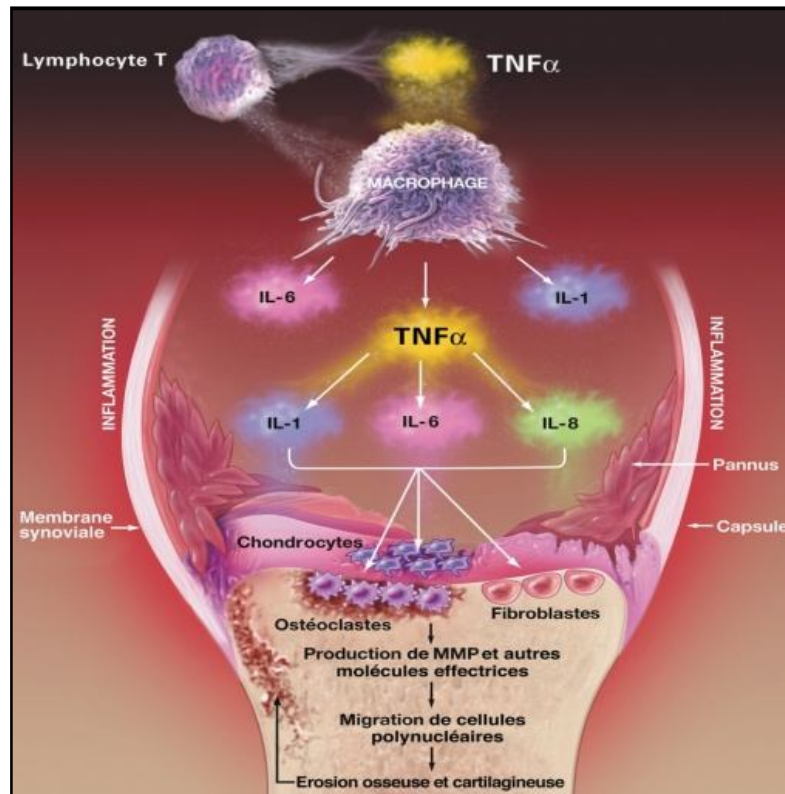


Figure3 :IL6 le cœur de l'inflammation [46].

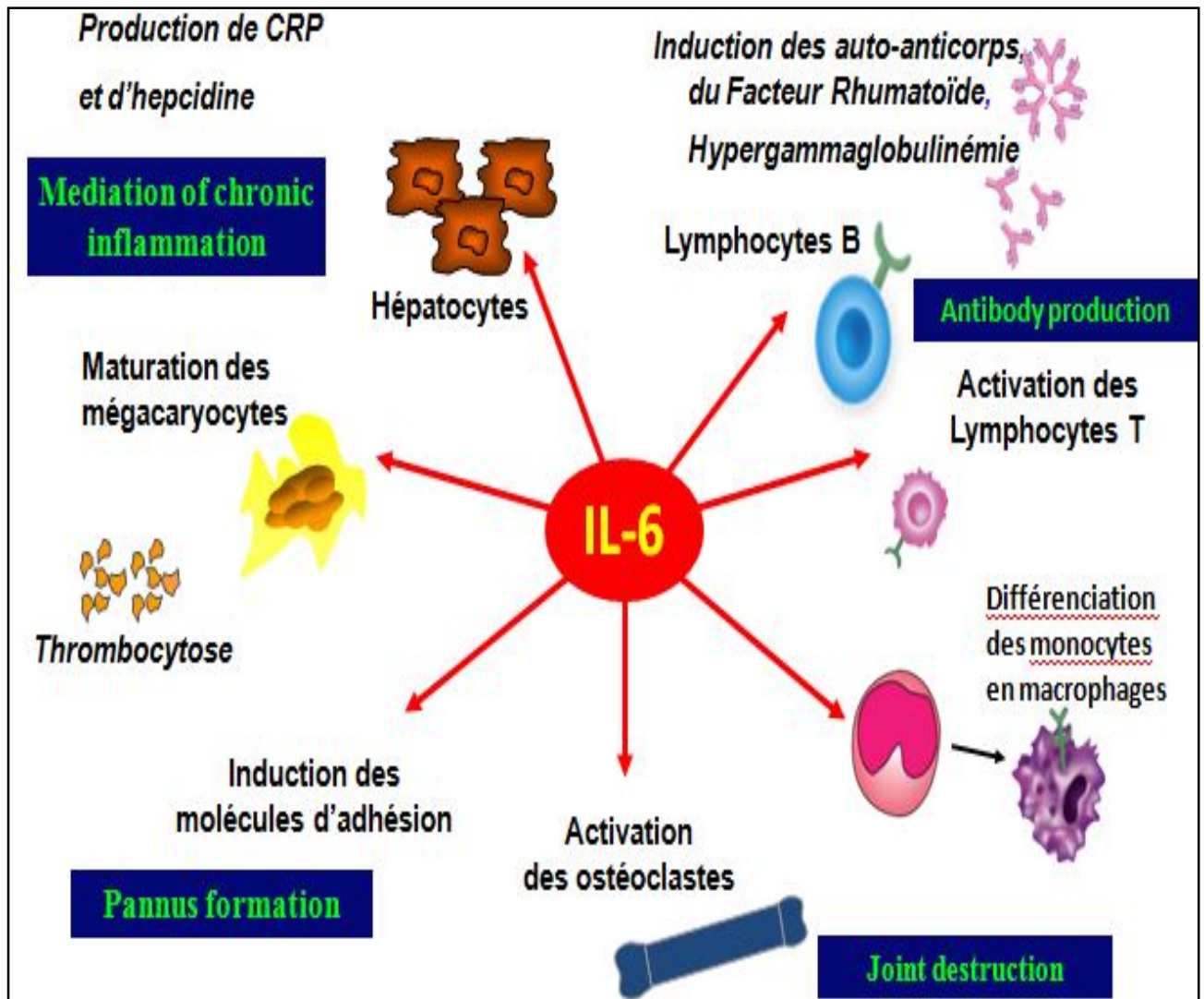


Figure4 : Action articulaire et biologique de l'IL6 [47].

*Evaluation
de la PR*



III. EVALUATION DE LA PR :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Evaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de la PR est particulièrement important car on sait que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de dégradation ostéo-cartilagineuse et au risque de l'handicap fonctionnel ultérieur.

C'est ainsi que des indices composites ont été développés et validés afin d'essayer d'avoir un seul critère de jugement pour apprécier l'activité de la PR et la qualité de la réponse clinique à un traitement. Ces mesures permettent de prendre trois domaines qui doivent être évalués par le praticien au cours du suivi de la PR : on compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et on classe les patients en trois catégories : non répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modères [48].

III.A. Critères d'activité :

III. A.1. Disease activity score :

Le (Disease Activity Score) DAS et ses dérivés ont été développés et validés par des auteurs hollandais et sont considérés par l'European Ligue Against Rheumatism (EULAR) comme le critère de référence d'activité de la PR. Il intéresse 28 articulations : **Le DAS28** [48].

Ce score repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante à l'aide de calculatrices ou d'ordinateurs en combinant :

- ✓ Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
- ✓ Le nombre d'articulations gonflées,
- ✓ La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS).
- ✓ L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm.

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde à une :

- ❖ Activité élevée si DAS28 $>5,1$;
- ❖ Activité modérée si DAS28 $>3,2$ et $\leq 5,1$;
- ❖ Activité faible si DAS28 $\leq 3,2$;
- ❖ Rémission si DAS28 est $<2,6$.

III. A.2. Simplified disease activity index :

Le Simplified disease activity index (SDAI), récemment développé et validé, est la somme algébrique de cinq paramètres [48] :

- Nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées),
- Nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées),
- Activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10),
- C-réactive protéine (mg/dl).

En considérant le SDAI, une polyarthrite rhumatoïde à une [48] :

- Activité élevée si SDAI >26 ;
- Activité modérée si SDAI >11 et ≤ 26 ;
- Activité faible si SDAI ≤ 11 ;
- Rémission si SDAI $\leq 3,3$

III. A.3. Clinical disease activity index :

Le Clinical disease activity index (CDAI) comporte les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP, il s'agit donc d'un critère d'activité basé purement sur des données cliniques [48].

En considérant le CDAI, une polyarthrite rhumatoïde à une :

- Activité élevée si $CDAI > 22$;
- Activité modérée si $CDAI > 10$ et ≤ 22 ;
- Activité faible si $CDAI \leq 10$;
- Rémission si $CDAI \leq 2,8$.

Au total, plusieurs scores ont été élaborés (le DAS, DAS28, SDAI et le CDAI) mais le DAS28 reste le score le plus utilisé en pratique [48].

III.B. La sévérité de la maladie :

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point.

Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques, biologiques et radiologiques (Tableau 1) :

Tableau 1: critère de sévérité de la PR [49] :

a) Critères cliniques	b) Critères biologiques	c) Critères radiologiques
Âge jeune de début Le début aigu Début poly articulaire Nodule rhumatoïde	Facteur rhumatoïde fortement positif Anticorps antiCCP VS, CRP élevés	Erosions précoces

III.C. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ) :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patients dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelques difficultés, avec beaucoup de difficultés, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à «3» correspond à une incapacité maximale [48].

Traitements



IV. TRAITEMENTS AU COURS DE LA PR :

IV. A. Traitement symptomatique :

IV.A.1. Les AINS :

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont généralement administrés par voie orale, à une posologie efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS classiques et les coxibs. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire [50].

IV.A.2. Glucocorticoïdes :

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par l'étude COBRA ; celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prédnisone à dose initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la sulfasalazine versus sulfasalazine seule [51]. Après l'arrêt de la prédnisone, le bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement ; en revanche, sur le plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet bénéfique de la prédnisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée. Cela doit être tempéré par les effets indésirables majeurs et de la corticothérapie. Les mesures adjuvants ne doivent pas être négligées, notamment le régime hyposodé, hyperprotidique et faible en graisses. Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite).

La méthylprédnisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire, notamment infectieux, l'ECG, la kaliémie et la glycémie [52].

IV. B. Traitements de fond :

IV.B.1. DMARDcs (conventionnels synthétiques) :

IV.B.1.a. Le méthotrexate (MTX) :

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR. Analogue de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,5 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard [53].

IV.B.1.b. Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immuno modulatrice originale, il s'agit d'un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, l'A 77 1726. Il inhibe de manière compétitive la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme clé de la

synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxique et l'immunodépression induite par la molécule. La mise en route du traitement commence par une dose d'attaque:

100 mg/j x 3 jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j. la surveillance du traitement repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS avec le taux des plaquettes, le dosage des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois [54].

IV.B.1.c. La sulfasalazine (Salazopyrine®) :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des Ig A sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires. La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de manière plus espacée par la suite. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il est utile [55].

IV.B.1.d. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg): La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/j soit 2 à 3 comprimés. Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement [56].

IV.B.2. DMARDs biologiques (biothérapie)

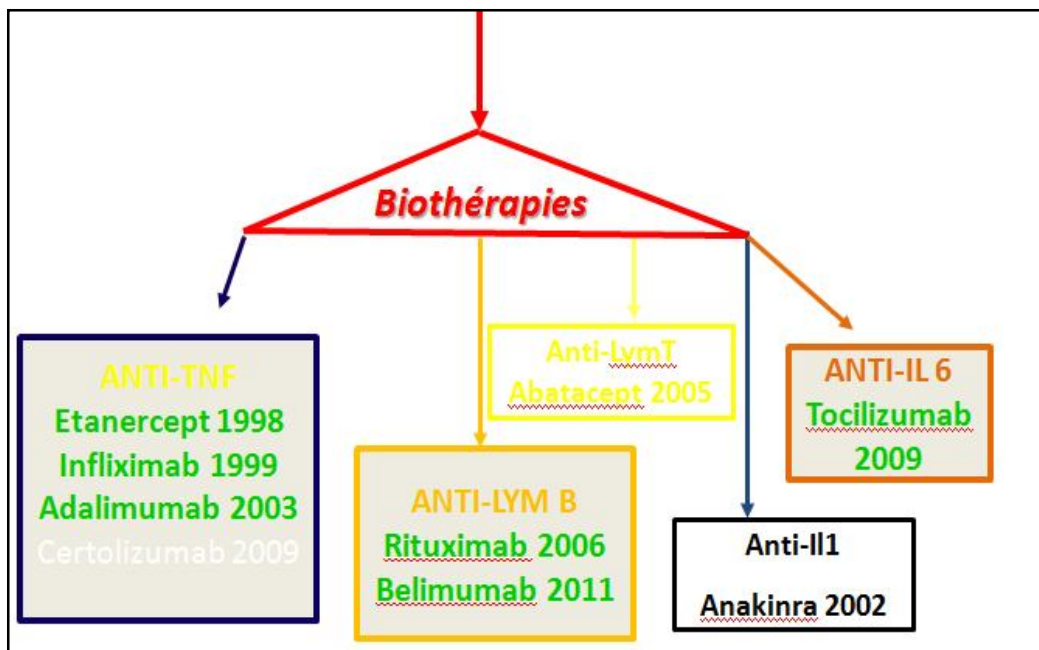


Figure 5: Classes biothérapeutiques et années d'approbation

Le terme de «biothérapie» a été développé au début des années 2000, avec l'apparition des premiers anticorps monoclonaux qui ciblaient des épitopes (solubles ou membranaires) impliqués dans diverses pathologies dont la PR. Ce terme tente de comprimer en un mot le fait que l'agent thérapeutique utilisé est une substance active issue de procédés biologiques ou biotechnologiques, à la différence des médicaments «classiques» obtenus par synthèse chimique. Ce terme n'a donc aucune connotation de classification pharmacologique, clinique ou biologique, il a été introduit plutôt sur un mode de communication.

Depuis une quinzaine d'années, les biothérapies ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Ces agents biologiques ciblent les cytokines inflammatoires ou les cellules de l'inflammation comme les lymphocytes T ou B. Ainsi, on dispose aujourd'hui de plusieurs anti-TNF α , d'un anti-lymphocyte B CD20, d'un anti CTLA4 et enfin d'un anti-IL6.

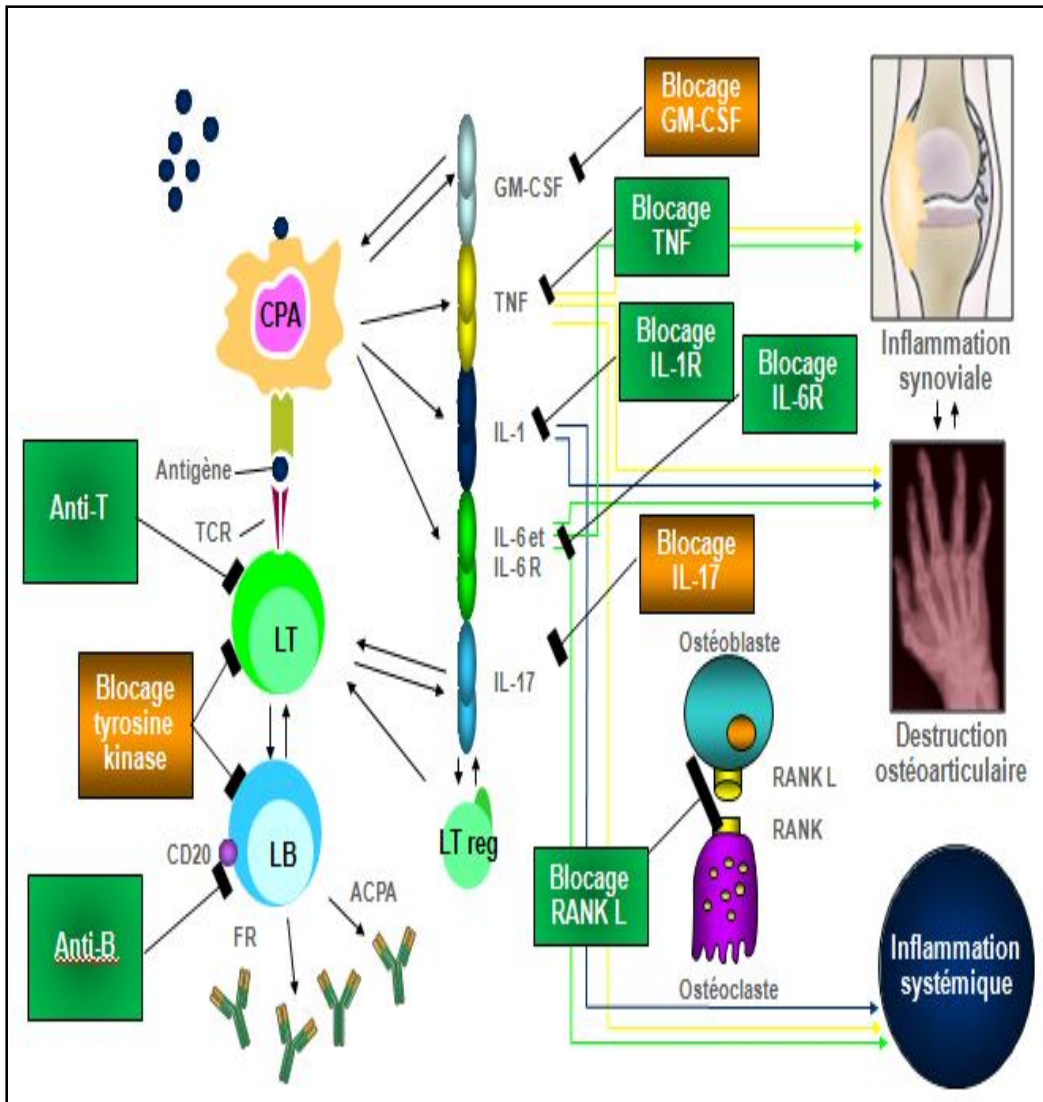


Figure 6 : Les cibles thérapeutiques au cours de la PR

IV.B.2.a. Anti-TNF α :

Disponibles à ce jour sont l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab. Bien que certains soient utilisables en monothérapie, l'association du MTX aux anti-TNF α est recommandée, cette association a prouvée son efficacité supérieure à la monothérapie [57,58].

En cas d'impossibilité d'avoir recours au MTX, le léflunomide est une alternative validée [59].

Les anti-TNF α , administrés à la posologie optimale permettent d'obtenir une réponse en 2-4 semaines chez certains patients. Ils donnent généralement lieu à des améliorations importantes et visibles dans les différents paramètres d'activités de la maladie dans les 12-24 semaines [58].

Environ 30 à 40% des patients chez qui un traitement par anti-TNF α est institué, seront en échec de cette première ligne de traitement. Les options chez ces patients sont donc soit un nouvel anti-TNF α soit l'une des 3 autres molécules disponibles actuellement (rituximab, tocilizumab, abatacept).

En effet, les différents anti-TNF α n'ayant pas le même mécanisme d'action et présentant des profils pharmacocinétiques et d'affinité au TNF différents, un échec d'un premier anti-TNF n'est pas nécessairement prédictifs de l'échec d'un second [60]. Les contres indications à ces produits sont les suivantes : antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée ; infections évolutives ; néoplasie ou hémopathie maligne de moins de 5ans ; insuffisance cardiaque congestive ; maladie démyélinisante ; hypersensibilité à la substance active ou l'un de ses excipients ; grossesse et allaitement. L'institution du traitement ne peut se faire qu'après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique [62].

IV.B.2.b. Tocilizumab (anti-il6) :

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire abondamment retrouvée à des taux élevés dans le sang et dans les synoviales des sujets ayant une PR active. Surtout, l'IL-6 joue un rôle essentiel dans la réponse immune et dans l'inflammation de cette maladie.

L'IL-6 est capable d'induire la synthèse des protéines de l'inflammation par le foie, d'induire l'activation des lymphocytes B et de stimuler la prolifération des fibroblastes et des ostéoclastes.

Dans la PR, il a été démontré que l'IL-6 contribue au développement de la synovite, à la destruction osseuse et articulaire, ainsi qu'à plusieurs manifestations systémiques (notamment l'anémie inflammatoire). C'est ces données et d'autres qui ont confirmé la responsabilité des taux élevés d'IL-6 dans les signes inflammatoires locaux et systémiques de la PR et conduit à considérer l'IL-6 comme une cible thérapeutique majeure [63,64].

✓ Mécanisme d'action du Tocilizumab:

Pour l'inhibition de l'IL-6, on peut théoriquement soit bloquer l'IL-6 à l'aide d'un anticorps, soit bloquer son récepteur par un antagoniste du récepteur. La première stratégie a été testée dans une étude ouverte sur 5 patients, en utilisant un anticorps monoclonal murin dirigé contre la cytokine circulante (anticorps B-E8). Malgré un effet clinique et biologique rapide, cet anticorps n'a pas fait l'objet d'un développement pharmaceutique à cause du caractère transitoire de l'amélioration constatée, et de l'effet immunogène de l'anticorps. De plus, cet anticorps anti-IL-6 bloque l'IL-6, mais ne permet pas de neutraliser l'effet des complexes IL-6/IL-6 récepteur soluble. Or, ces complexes sont capables de se fixer sur la glycoprotéine membranaire gp130, ce qui induit les effets locaux et systémiques de l'IL-6.

Ainsi, le blocage de l'IL-6 par un antagoniste du récepteur de l'IL-6 est plus efficace, puisqu'il cible aussi bien les cellules dotées d'un récepteur membranaire de l'IL-6 (hépatocyte, lymphocyte B, monocyte/macrophage), que les cellules exprimant préférentiellement la gp130 (ostéoclaste, chondrocyte, lymphocyte T.), qui fixe le complexe

IL-6-IL-6 Récepteur soluble.

Le tocilizumab (dont le nom de code était MRA pour *Myeloma Receptor Antagonist*) est un anticorps murin humanisé de classe IgG1 γ , dirigé contre le récepteur (membranaire ou soluble) de l'IL-6 [2].

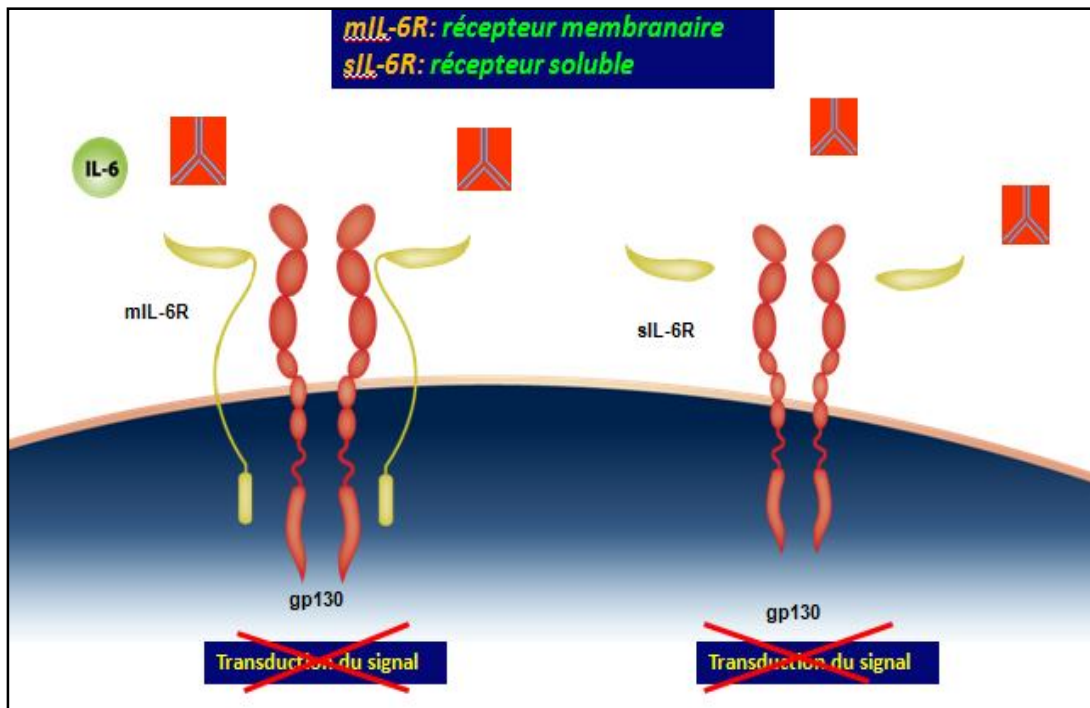


Figure7 : Comment bloquer l'activité de l'IL6 [65,66]

✓ **Historique et rationnel d'utilisation :**

Ce médicament est le premier anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-6. Prescrit à la posologie de 4 à 8mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse, il a prouvé son efficacité en terme de réponse clinique et de moindre progression radiographique dans cinq études de phase III en Europe et au États-Unis réunissant plus de 4200 patients, aussi bien chez les patients naïfs de biothérapies, que chez les patients en échec d'un ou plusieurs anti-TNF α . Son efficacité paraît plus marquée dans les formes récentes de la maladie. Le risque moindre d'infections et de lymphomes (par rapport aux anti- TNF α) observé dans les essais cliniques doit être vérifié par d'autres études et une plus longue durée d'observation. La Commission européenne a accordé l'AMM du tocilizumab en janvier 2009 pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF α . Chez ces patients, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée [67].

L'AMM a été obtenue au Maroc le 25 janvier 2010.

✓ **Tocilizumab : La nouvelle formulation sous-cutanée :**

L'étude SUMMACTA a montré que l'efficacité et la tolérance de RoACTEMRA par voie sous cutanée étaient comparables à celles de RoACTEMRA par voie intraveineuse [68] :

Administrée à raison de 162 mg par semaine déployait une efficacité comparable à celle de la formulation intraveineuse (IV) de ce même RoACTEMRA administrée à raison de 8 mg/kg toutes les quatre semaines. Dans chaque groupe thérapeutique, une proportion similaire de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) a présenté une réponse ACR20 à la semaine 24, ce qui correspond à une amélioration au niveau du nombre d'articulations douloureuses et enflées, du score de la douleur, des évaluations de l'efficacité effectuées par les patients et les médecins ainsi qu'au niveau de certains marqueurs biologiques.

L'analyse préliminaire de l'innocuité a révélé que les profils de tolérance dans les groupes SC et IV étaient comparables, aucun nouvel élément cliniquement significatif n'ayant par ailleurs été identifié en terme de sécurité d'emploi [68].

✓ **Bilan pré thérapeutique :**

Interrogatoire et examen clinique :

- Rechercher les antécédents de :
 - Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
 - Tuberculose (contact personnel ou familial)
 - Cancer
 - Diverticulite
 - Traitement métabolisé par les enzymes du CYP450

Vaccinations :

- Mise à jour des vaccinations à proposer
- Vaccinations anti-pneumococcique et antigrippales recommandées

Examens complémentaires :

- Systématiques en première intention :
 - Hémogramme
 - Transaminases
 - Bilan lipidique (cholestérol total, C-LDL, C-HDL et triglycérides)
 - Electrophorèse des protéines sériques
 - Rx Thorax
 - IDR à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) ou test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB®
 - Sérologies hépatites B et C systématiques
 - Sérologie VIH avec accord du patient, si sérologie ≥ 5 ans (sauf facteurs de risque)
 - Respect des règles de bonnes pratiques de dépistage des néoplasies
 - Dosage pondéral des immunoglobulines si traitement antérieur par rituximab

✓ **Contre indication et précaution d'emploi :**

- Contre-indications du tocilizumab :
- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un de ses excipients
- Infections sévères et incontrôlées

Précautions d'emploi :

- Diverticulite
- Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
- Neutropénie et thrombopénie
- Dyslipidémie
- Antécédents cardiovasculaires
- Maladie démyélinisante
- Néoplasie < 5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète

✓ **Posologie :**

Posologie recommandée = 8mg/kg /4 semaines en perfusion IV.

Des posologies > 1,2g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques.

✓ **Adaptation Posologique :**

- **Diminution de la posologie à 4mg/kg toutes les 4 semaines si :**
 - Augmentation ASAT /ALAT < x 3 LSN

• **Posologie à 4mg/kg toutes les 4 semaines après :**

- Neutropénie = 500 à 1000 neutrophiles/mm³ dès que le taux de neutrophiles > 1000/mm³ avant de repasser à 8mg/kg en fonction de l'état clinique du patient
- Thrombopénie = 50 000 à 100 000 plaquettes/mm³ dès que le taux de plaquettes > 100 000/mm³ avant de repasser à 8mg/kg en fonction de l'état clinique du patient

• **Pas d'adaptation posologique nécessaire :**

- Chez le patient âgé > 65 ans
- En cas d'insuffisance rénale (IR) légère (non étudié en cas d'IR modérée à sévère)

IV. C. Stratégie thérapeutique globale dans la polyarthrite rhumatoïde (adapté au contexte Marocain à partir des recommandations de l'EULAR 2010) :

En 2010, l'EULAR a formulé 15 recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde afin d'établir un consensus européen pour traiter les malades, en se basant sur les preuves et sur les opinions d'experts [57] ;

Les 15 recommandations

1 - Traitement de fond très tôt (niveau 1a- grade A).

Dans la grande majorité des cas, les traitements de fond synthétiques doivent être utilisés tôt, dès le diagnostic.

2 – Le traitement doit viser la rémission ou une activité faible (niveau 1b- grade A).

La rémission doit être le but principal du traitement dans les PR précoces, mais on peut se contenter d'une activité faible dans les PR anciennes. Pour cela, il faut réévaluer le traitement au début tous les mois ou tous les 3 mois afin d'atteindre le but en 3 à 6 mois maximum. L'évaluation comporte le DAS28, le SDAI (Simplified Disease Activity Index) et le CDAI (Clinical Disease Activity Index)

3 – Le méthotrexate en première intention (niveau 1a- grade A).

Le méthotrexate doit être prescrit le plus rapidement possible. Les fortes doses (20 à 30 mg par semaine) sont plus efficaces que les faibles doses (10 à 15 mg par semaine).

4 – Leflunomide, salazopyrine, sels d’or (niveau 1a- grade A).

Ces 3 produits sont efficaces et doivent être utilisés en cas de contre-indication ou d’intolérance au méthotrexate. Les antimalariques n’ont pas d’effet structural mais peuvent être utilisés dans des formes très modérées et en cas de contre-indication aux autres traitements de fond.

5 – Monothérapie ou associations (niveau 1a- grade A).

Aucune étude n’a conclu formellement à une supériorité d’une association de traitements de fond par rapport au méthotrexate seul. L’adjonction de corticoïdes améliore les résultats que ce soit en monothérapie ou en cas d’association.

6 – Corticoïdes (niveau 1a- grade A).

Les corticoïdes sont efficaces dans la PR et ils ont une action de traitement de fond. En raison de leurs effets à long terme, il faut les utiliser avec précaution, aux doses les plus faibles et si possible sur une courte durée.

7 – Traitement biologique ou autre traitement de fond synthétique (niveau 5- grade D).

A ce stade, il faut introduire les facteurs de pronostic qui ont été définis :

- Présence de FR et/ou anticorps anti peptides citrullinés (ACPA), surtout à des taux élevés,
- Haut niveau d’activité mesuré par les différents scores, le nombre d’articulations gonflées et la CRP ou la VS.
- Apparition précoce d’érosions osseuses.

Les patients non mis en rémission par la première phase thérapeutique mais sans les facteurs de risques ci-dessus peuvent bénéficier d’un autre traitement de fond synthétique pour 3 à 6 mois.

En cas de présence des facteurs de risque, un traitement biologique doit être proposé en association avec le traitement de fond.

8 – Initiation des biothérapies (niveau 1b- grade A).

Les traitements biologiques, anti-TNF, rituximab et tocilizumab, doivent être associés au méthotrexate sauf contre-indication ou intolérance (et dans ce cas un autre DMARDs pourra être utilisé).

Le choix de la biothérapie sera discuté en fonction des caractéristiques du patient et de la maladie (terrain, contre-indications, couverture sociale, éloignement géographique...) entre les anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab), le rituximab, le tocilizumab (grade C, niveau 4).

En Europe, il est habituel d'utiliser en première intention les anti-TNF.

Au Maroc, toutes les biothérapies sus-citées peuvent être utilisées en première intention pour les raisons suivantes :

1. La forte endémie tuberculeuse qui doit inciter à un dépistage rigoureux avant la prescription des anti-TNF et à éliminer tout patient à haut risque d'atteinte tuberculeuse.

2. L'absence de preuve scientifique de la supériorité d'une biothérapie par rapport aux autres (aucune étude head-to-head).

3. Le coût variable des biothérapies.

Enfin, l'anakinra n'est plus préconisé dans la PR.

9 – Switch entre les différentes biothérapies (niveau 1b- grade A).

En cas d'échec d'une première biothérapie, le switch vers une autre biothérapie est possible (grade A, niveau 1b).

Le switch entre les anti-TNF est possible et efficace, sans qu'aucune préférence ne se dégage entre les produits.

Le switch vers le rituximab, l'abatacept ou le tocilizumab en cas d'échec des anti-TNF est efficace.

En cas d'échec du rituximab ou du tocilizumab, le choix d'une autre biothérapie sera discuté au cas par cas (absence de recul).

10 – Azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide (niveau 1a-gradeB).

Les traitements immunosuppresseurs ne doivent être prescrits que dans des situations exceptionnelles chez des patients multi-résistants et avec une pathologie très active.

D'autres traitements ne sont plus utilisés : D-penicillamine, auranofin, tacrolimus, chlorambucil.

11 – Stratégies intensives (niveau 1b- grade B).

Les stratégies intensives concernent les PR actives avec facteurs de mauvais pronostic et comportent les associations des traitements de fond et des corticoïdes ou des traitements biologiques.

12 – Diminution ou arrêt des traitements biologiques (niveau 3b- grade B).

En cas de mise en rémission complète, l'arrêt d'un traitement de fond ne s'accompagne d'une rémission persistante que dans un tiers des cas. Les 2/3 des patients rechutent et la remise en rémission est plus difficile.

La première mesure à faire est de stopper les corticoïdes. Ensuite les traitements biologiques peuvent être diminués progressivement, en espaçant les injections ou en réduisant les doses, tout en poursuivant les traitements de fond synthétiques au delà de 12 mois, la rémission peut être qualifiée de persistante.

13 – Arrêt des traitements de fond synthétiques (niveau 4- grade C).

Après arrêt des corticoïdes, puis des traitements biologiques, on peut discuter une baisse des traitements de fond synthétiques, aucun consensus n'a été établi, mais il faut être très prudent et surveiller de très près les patients en raison des risques de rechute.

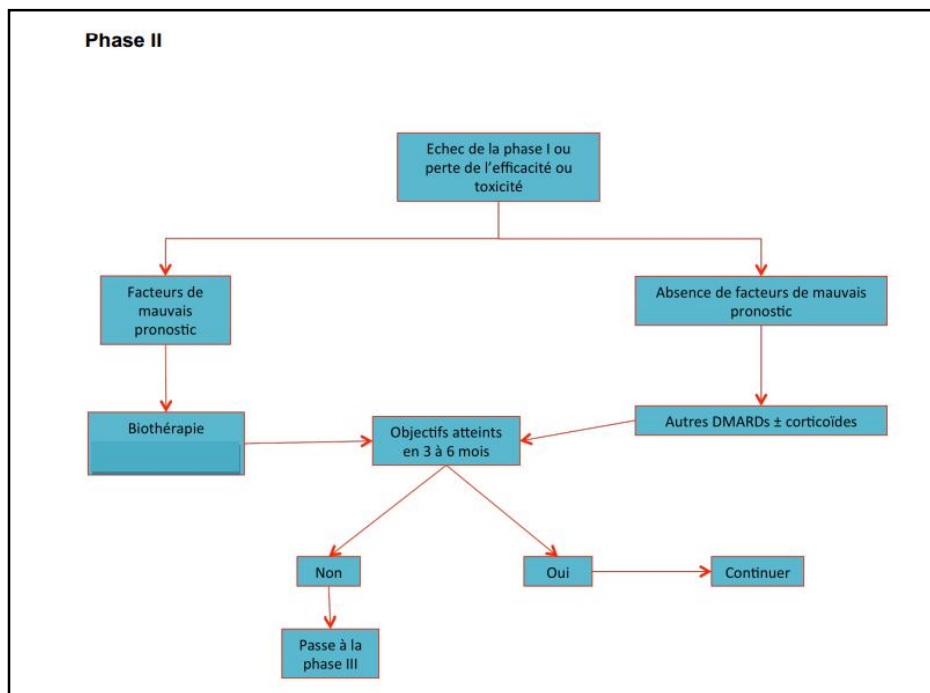
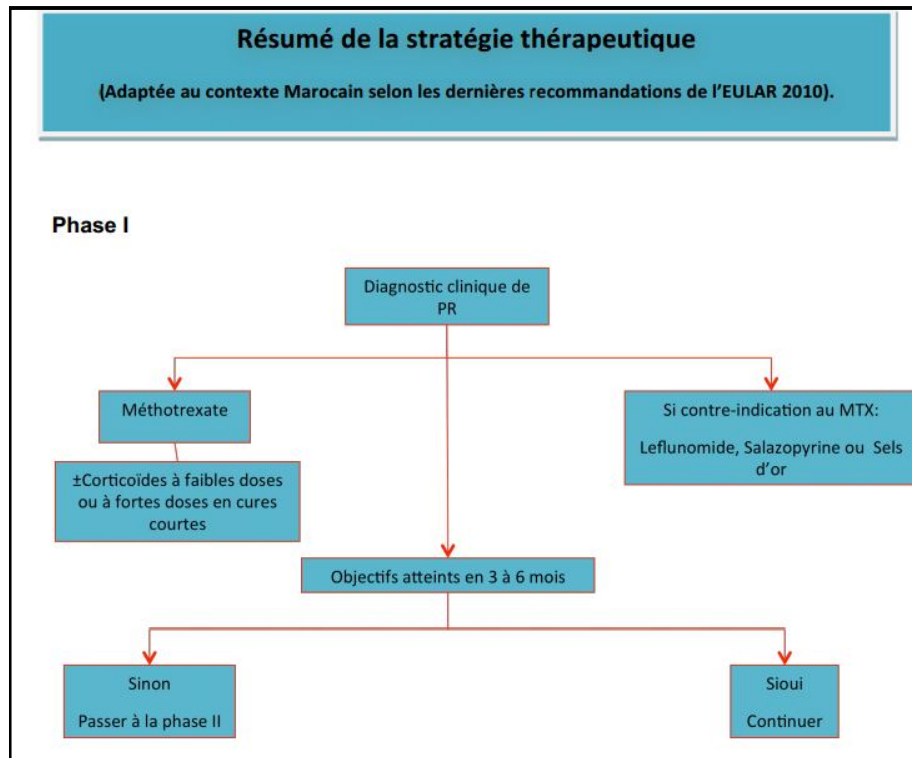
14 – Traitements biologiques en première intention (niveau 2b- grade C).

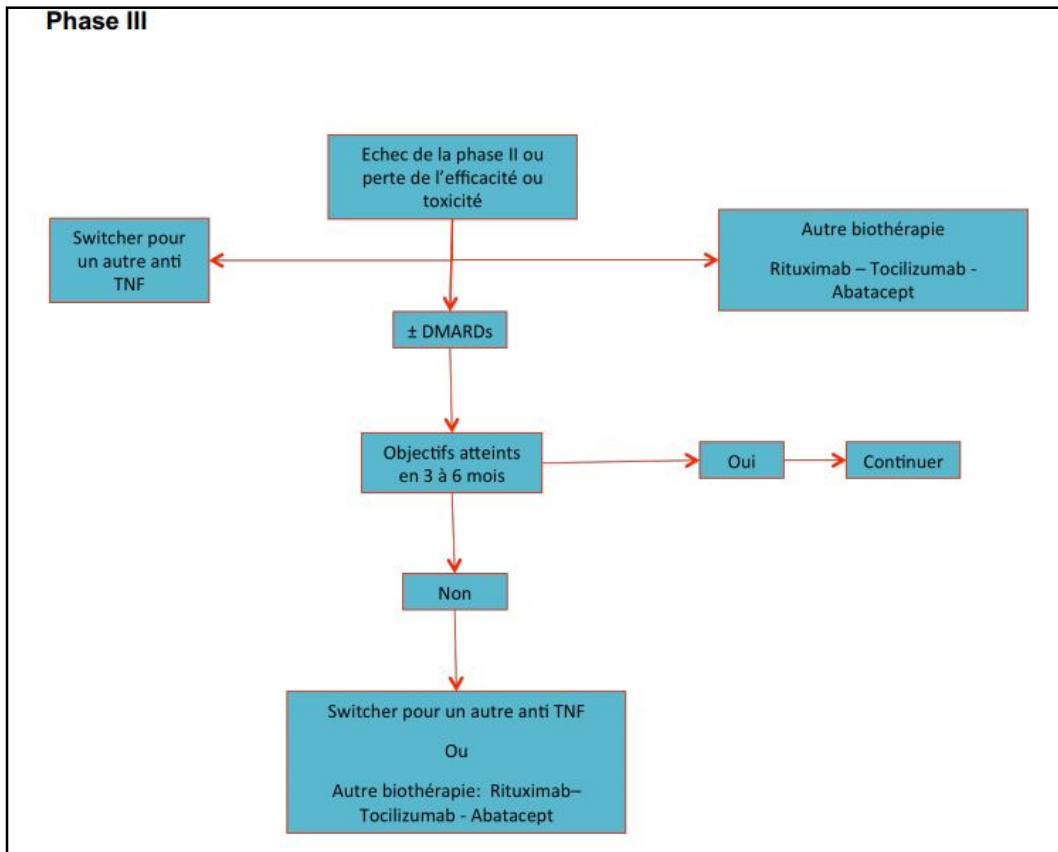
En cas de PR de mauvais pronostic, il est possible d'utiliser d'emblée des traitements biologiques en association au méthotrexate, mais cette attitude n'a pas de preuve formelle et il semble préférable, pour l'instant, d'utiliser le méthotrexate d'emblée quitte à ajouter un traitement biologique rapidement dans les 3 mois en cas de persistance de l'activité de la maladie.

15 – Ajustement du traitement (niveau 3b- grade C).

Il faut rester vigilant quant aux risques toxiques des traitements et des comorbidités.

Mais une escalade thérapeutique rapide est parfois nécessaire dans des formes cliniques particulièrement agressives.





IV.D. Evaluation de la réponse thérapeutique :

Critères de l'American College of Rheumatology :

Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique selon l'ACR, il est nécessaire qu'il ait au minimum [48] :

- ≥ 20 % d'amélioration du NAD ;
- ≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites ;
- ≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
 - Evaluation de la douleur par le patient ;
 - Evaluation globale par le patient ;
 - Evaluation globale par le praticien ;
 - Auto questionnaire évaluant le statut fonctionnel ;
 - Marqueur biologique de l'inflammation.

Les critères de réponse ACR 20 % sont le minimum mais l'on évalue également la réponse à 50 %, 70 %, voire 90 % avec respectivement 50 %, 70% et 90 % d'amélioration dans les différents items.

Les critères ACR sont les plus utilisés comme critère principal dans les études cliniques mais sont très difficilement utilisables en pratique courante et ont l'inconvénient de ne pas pouvoir évaluer le statut de l'activité de la PR à un moment donné que ce soit la forte activité, la faible activité ou la rémission [48].

Critères de réponse de l'EULAR :

Ils sont basés sur l'amélioration du DAS ou du DAS28 en fonction de la variation de l'activité et du statut final des scores DAS ou DAS28. Le patient peut être classé comme bon répondeur, répondeur modéré ou non-répondeur.

Tableau 2 : Réponse thérapeutique selon l'EULAR

Activité de la PR à Jn	Amélioration du DAS28 par rapport à la valeur de base (soit à J0)		
	DAS28 \geq 1,2	0,6<DAS28<1,2	DAS28 \leq 0,6
Faible (DAS28 \leq 3,2)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée (3,2<DAS \leq 5,1)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS28>5,1)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

Ces critères sont très utilisés à la fois dans les études cliniques et la pratique courante [48].

En pratique, il est indispensable que le calcul soit effectivement simple et que le résultat soit facile à interpréter. A l'évidence, l'ACR 20 et ses dérivés n'ont pas ces qualités alors que le DAS/DAS 28, le SDAI et CDAI les possèdent [48].

Matériel et méthode



V. MATERIEL ET METHODE

V.A. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée dans le service de rhumatologie de l'hôpital militaire Mohammed V entre Avril 2010 et Octobre 2010.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans le traitement de la PR.

V.B. Population :

Notre étude a inclu les patients suivis pour PR au service de rhumatologie de l'hôpital militaire Mohammed V, et qui ont bénéficié d'un traitement par tocilizumab.

Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR 1987. Le tocilizumab a été administré à une dose de 8mg/kg une fois par mois pendant 6 mois.

V.C. Méthodes :

V. C. 1. Recueil des données:

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation (Annexe 1) qui comprend :

V. C. 1. a. Les données sociodémographiques des patients :

Identité, âge, sexe, les antécédents médicaux (diabète, HTA, cardiopathie...), le tabagisme.

V. C. 1.b. Caractéristique de la PR avant le début du tocilizumab:

- Critères diagnostic (ACR1987),
- La durée d'évolution,
- Activité de la PR :

RM, NAD, NAG, VS, CRP ; le score DAS28 a été déterminé au moyen de ces derniers critères avant le début du traitement

- Retentissement socioprofessionnel HAQ.

V. C.1. c. critères d'inclusion :

1. Homme ou femme (non enceinte / non allaitante).
2. Patient âgé d'au moins 18 ans.
3. Patient ayant un poids ≤ 150 kg.
4. Patient souffrant d'une PR modérée à sévère.
5. Patient non répondeur aux DMARDs cs.

Tous les patients ont signé un consentement écrit, libre et éclairé.

V. C.1. d. critères d'exclusion :

Concernant la maladie :

1. Chirurgie majeur 08 semaines avant la sélection ou prévue dans les 06 semaines suivant l'inclusion.
2. Une PR stade IV selon classification ACR.
3. Antécédent d'une maladie inflammatoire articulaire autre que la PR.

Concernant le traitement :

1. Tout traitement d'investigation dans les 04 semaines du screening.
2. Traitement antérieur par un agent de déplétion y compris les traitements d'investigation.
3. Traitement antérieur par tocilizumab.
4. Historique d'allergie sévère ou de réaction anaphylactique à un anticorps monoclonal humanisé ou murin.
5. Traitement par gamma globuline IV, plasmaphérèse ou prosorba column dans les 06 mois avant baseline.
6. Corticostéroïde intra articulaire ou parentéral dans les 06 semaines avant baseline.
7. Immunisation par un vaccin vivant /atténué dans les 04 semaines avant baseline.
8. Tout traitement antérieur par agents alkylants cyclophosphamide ou chlorambucil ou par irradiation lymphoïde totale

Concernant les analyses du laboratoire (screening) :

1. Créatinine > 1,6mg/dl femme, >1,9mg/dl homme.
2. ASAT ou ALAT > 1,5 fois la limite normale supérieure.
3. Plaquettes < $100 \times 10^9/L$.
4. Hémoglobine < 8,5g/dl.
5. Globules blancs < $1.0 \times 10^9/L$
6. ALC (absolue lymphocyte counts) < $0,5 \times 10^9/L$.
7. Tests positifs pour l'hépatite B ou pour hépatite C.
8. GR < $1.0 \times 10^9/L$.
9. Bilirubine Total < LNS.
10. TG > 10 mmol/L au screening.

Concernant les critères généraux :

1. Femme enceinte ou allaitante.
2. Femme en âge de procréer qui n'utilise pas des moyens de contraception fiables.
3. Anomalies cliniquement significatives visibles à la radiographie pulmonaire.
4. Maladie non contrôlée et concomitante cardiovasculaire, neurologique, pulmonaire, rénale, hépatique, endocrinienne ou gastro-intestinale.
5. Histoire d'une maladie chronique.
6. Maladie non contrôlée tels que l'asthme.
7. Maladie du foie en cours déterminée par l'investigateur.
8. Tout type d'infection courante active.
9. Cancer actif.
10. Tuberculose active demandant un traitement dans les 3 années qui ont précédé.
11. Patient HIV positif.
12. ATCDs d'alcool, abus de substance et de drogue dans les 06 mois avant screening.
13. Neuropathie ou conditions douloureuses qui pourraient interférer lors de l'évaluation de la douleur.

V.C.1. e. Condition d'utilisation du tocilizumab:

- Monothérapie,
- Association à un DMARD cs (MTX, léflunomide, salazopyrine...),
- Association à une corticothérapie au long cours (dose de la corticothérapie).

V.C.1. f. Evaluation de l'efficacité :

Nous avons choisi comme critère de jugement principal : le DAS28 vs.

la réponse thérapeutique est mesurée par le delta DAS28 (Δ DAS28) qui correspond à la différence entre le DAS28 initial avant instauration du Tocilizumab et le DAS28 à 6 mois (tableau 2)

Tableau 2 : Réponse thérapeutique selon l'EULAR

Activité de la PR à Jn	Amélioration du DAS28 par rapport à la valeur de base (soit à J0)		
	DAS28 \geq 1,2	0,6<DAS28<1,2	DAS28 \leq 0,6
Faible (DAS28 \leq 3,2)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée (3,2<DAS \leq 5,1)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS28>5,1)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

V.C.1. g. Evaluation de la tolérance :

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par Tocilizumab au cours des 6 premiers mois du traitement (infections, allergie, neutropénie etc...).étaient considérés comme graves, les effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital et ayant conduit à un arrêt définitif du Tocilizumab.

V.C.2. Analyse statistique :

Les données ont été saisies, codées et analysées à l'aide du logiciel SPSS 17:

- Etude descriptive : description globale de la population étudiée et des différentes données.
- Etude analytique : une analyse par le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés.
- Les résultats sont rapportés sous formes de graphiques et de tableaux commentés.
- Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

Résultats



VI. RESULTATS

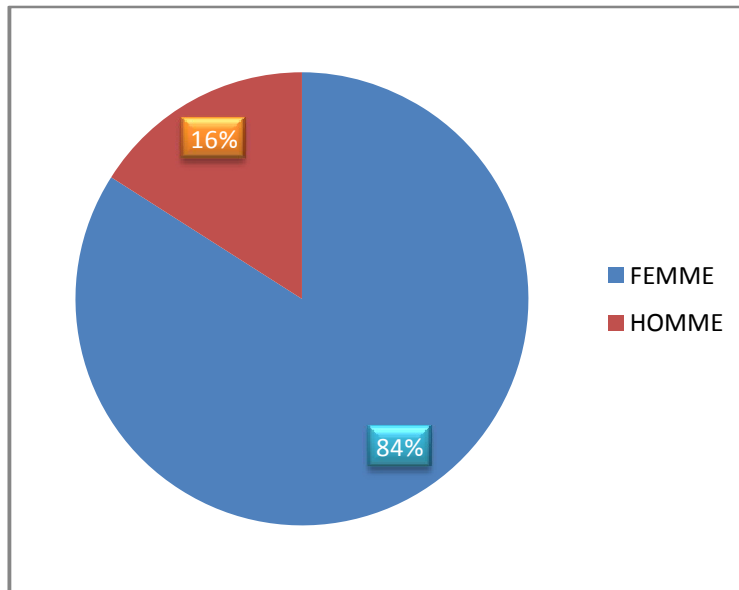
VI.A. Etude descriptive de la population étudiée :

VI.A.1. Données sociodémographiques :

Dans notre étude on a inclu 25 personnes présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR1987 et ayant été traitées par Tocilizumab, une malade a été exclue de l'étude suite à la découverte d'un néo du col utérin avant la 2ème perfusion.

VI.A.1.a. Répartition selon le sexe :

La population étudiée se composait en majorité de femmes, elles étaient au nombre de 21 soit 84% avec un sexe ratio de 0,14 (Graphique 1).



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

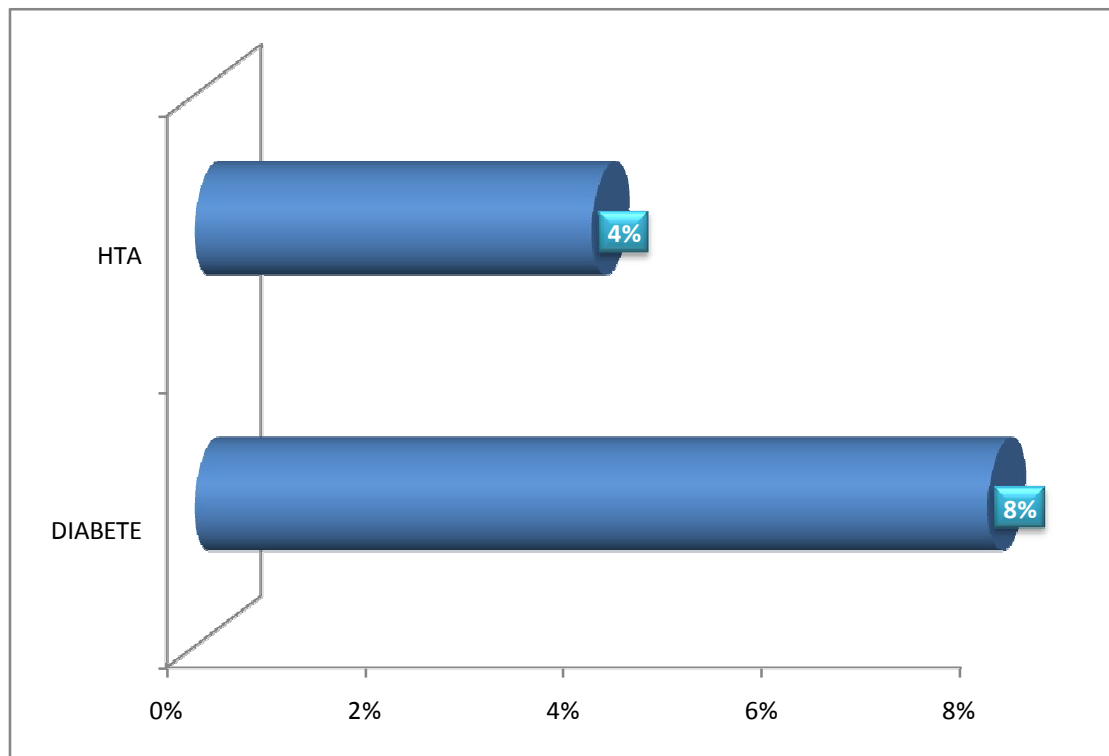
VI.A.1.b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population était $50,76 \pm 13,30$ ans.

VI.A.2. Les Antécédents des patients :

Grâce aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les ATCD des patients :

- 2 patients étaient diabétiques soit 8%.
- 1 patient était hypertendu soit 4%.



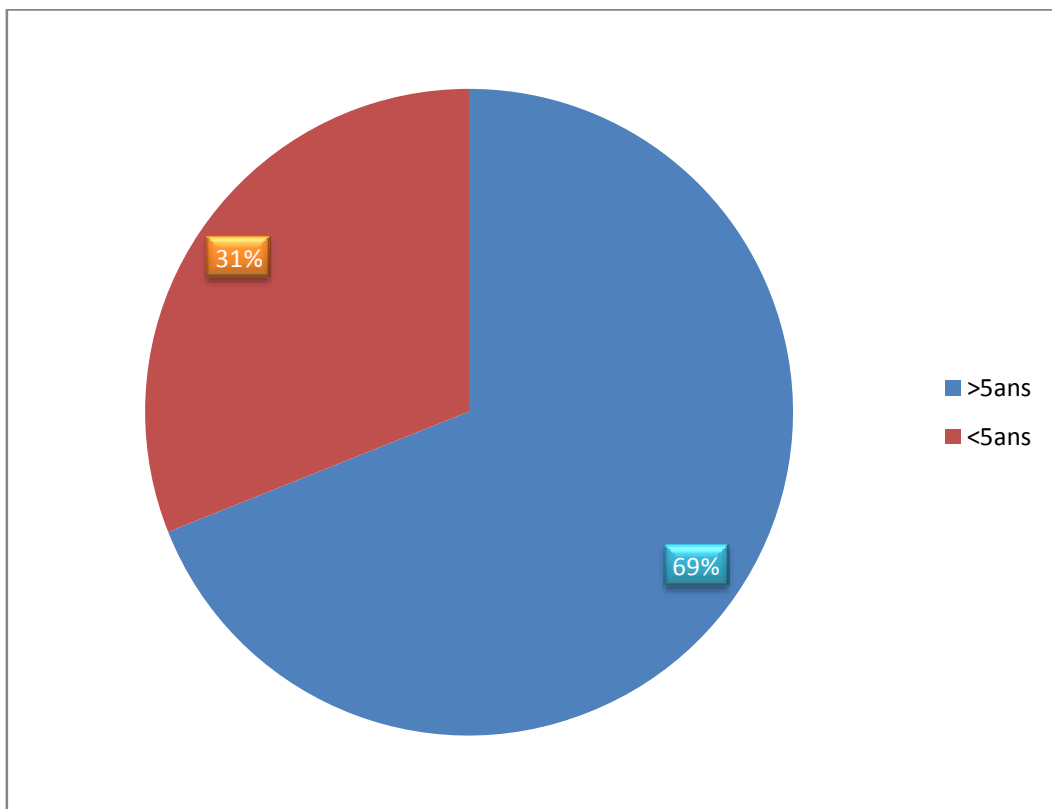
Graphique2 : Répartition des patients selon les différents ATCD dans notre population.

VI.A.3. Caractéristiques de la PR avant l'administration du Tocilizumab :

VI.A.3. a. La durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution était de $123,44 \pm 101,94$ mois.

La majorité des patients 16 soit 69% ont une PR de plus de 60 mois (5ans) d'évolution et seulement 8 patients ont une durée de moins de 5ans.



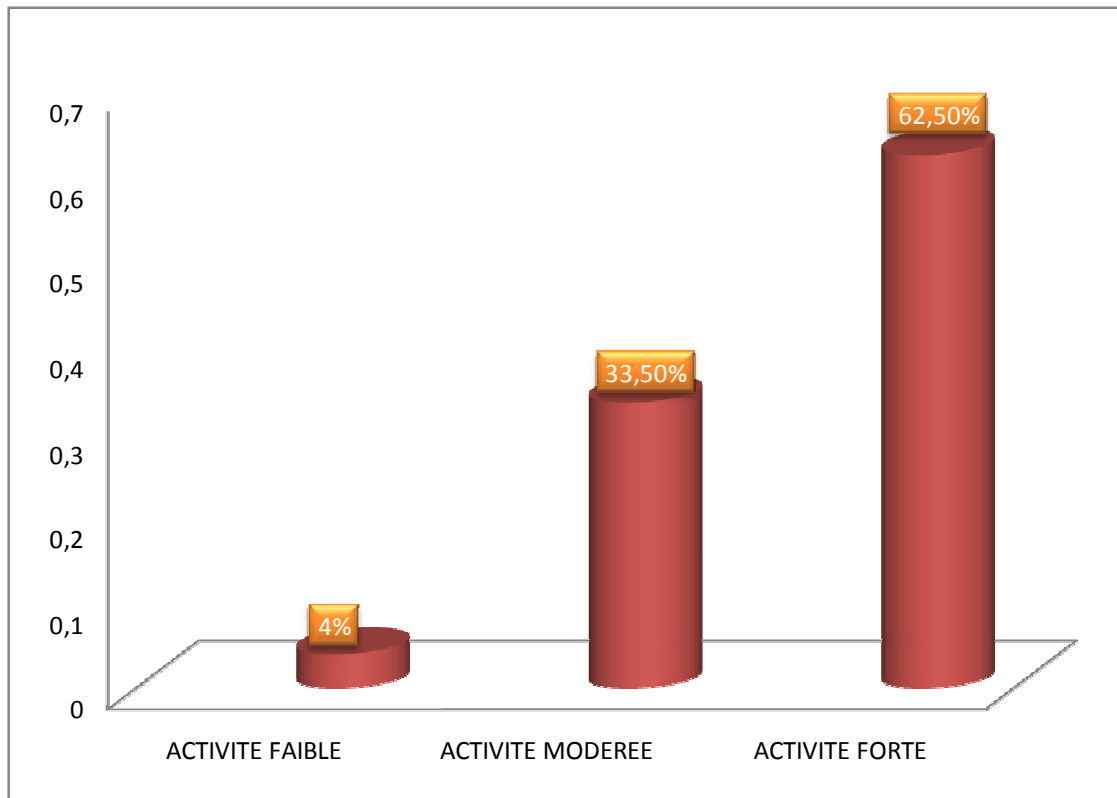
Graphique 3: Répartition des patients selon la durée d'évolution

VI.A.3.b. Evaluation de l'activité de la PR :

Tous les patients présentaient une PR active, un score DAS28 moyen avant la première perfusion du Tocilizumab était de 5,6 avec un écart type de 1,1 et un intervalle allant de 3,07 à 8,25.

15 patients (62,5%) souffraient d'une PR de forte activité ($DAS28 > 5,1$),

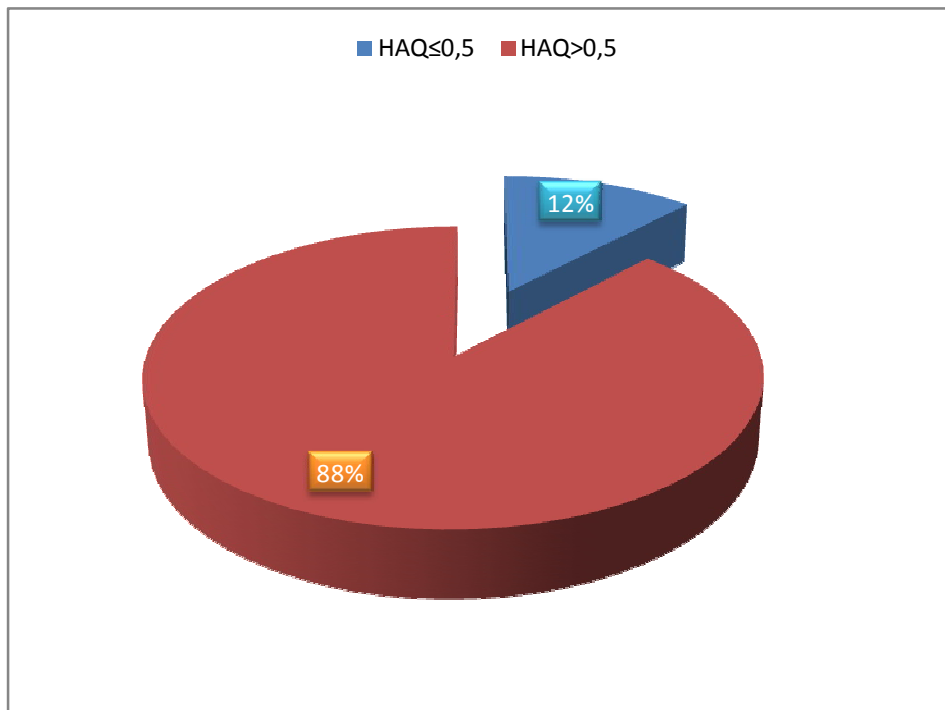
8 patients (33,5%) avaient un niveau d'activité modéré ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) et 1 patient (4%) avait une PR de faible activité ($DAS28 \leq 3,2$) (graphique4).



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'activité de la PR

VI.A.3.c. Le retentissement sur la vie quotidienne HAQ :

Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne a été évalué selon l'indice HAQ ce qui a objectivé un retentissement fonctionnel important sur une majorité des patients 21 soit 88%, un HAQ<0,5 chez 3 patients soit un pourcentage de 12%.



Graphique5 : Répartition des patients selon le retentissement socioprofessionnel (HAQ)

VI.A.3.d. Traitement concomitant au tocilizumab :

La corticothérapie :

Dans notre étude tous les patients recevaient les CTC à dose moyenne 16,6 mg/jour \pm 2,5 d'équivalent de prédnisone.

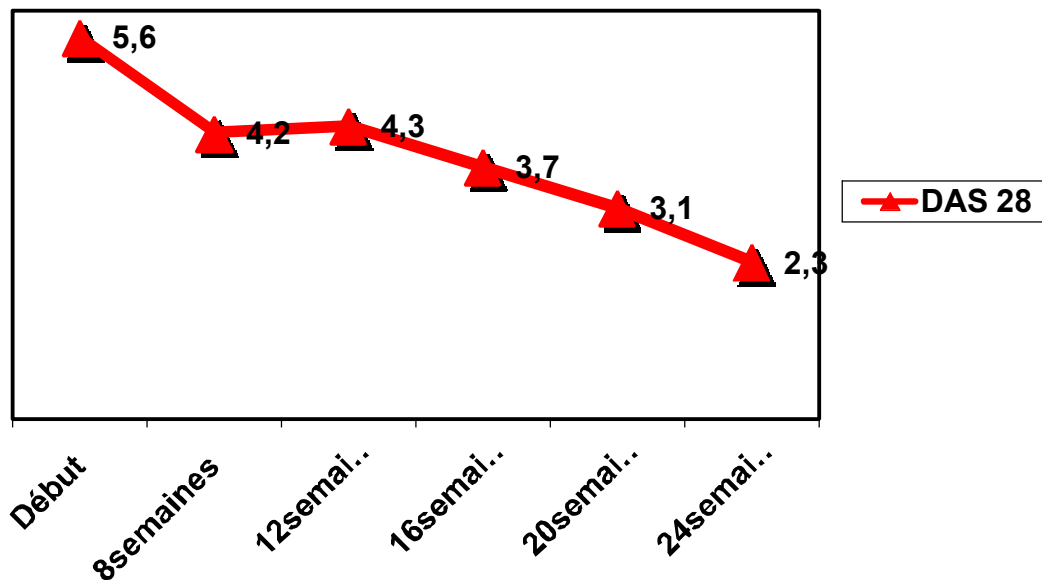
DMARDs cs (conventionnels synthétiques) :

Dans notre série d'étude tous les patients étaient sous MTX associé au tocilizumab, à une dose moyenne de 15,10mg/semaine (\pm 2,2).

VI.A.4. Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 6 mois de l'administration du tocilizumab :

VI.A. 4a. Evolution du DAS28 :

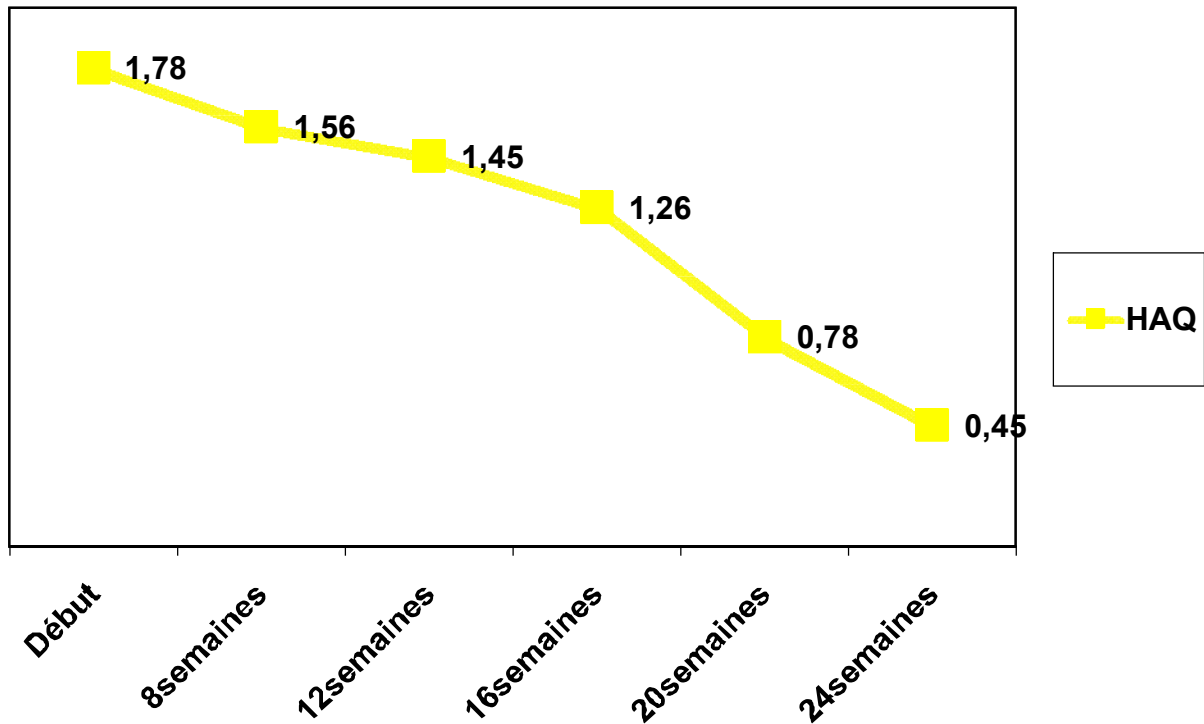
Le score DAS28 moyen diminue de 5,6 \pm 1,1 à 2,3 \pm 1,1 à 6 mois (graphique 6).



Graphique 6 : Evolution du DAS28 sous tocilizumab

VI.A.4.b. Evolution du HAQ :

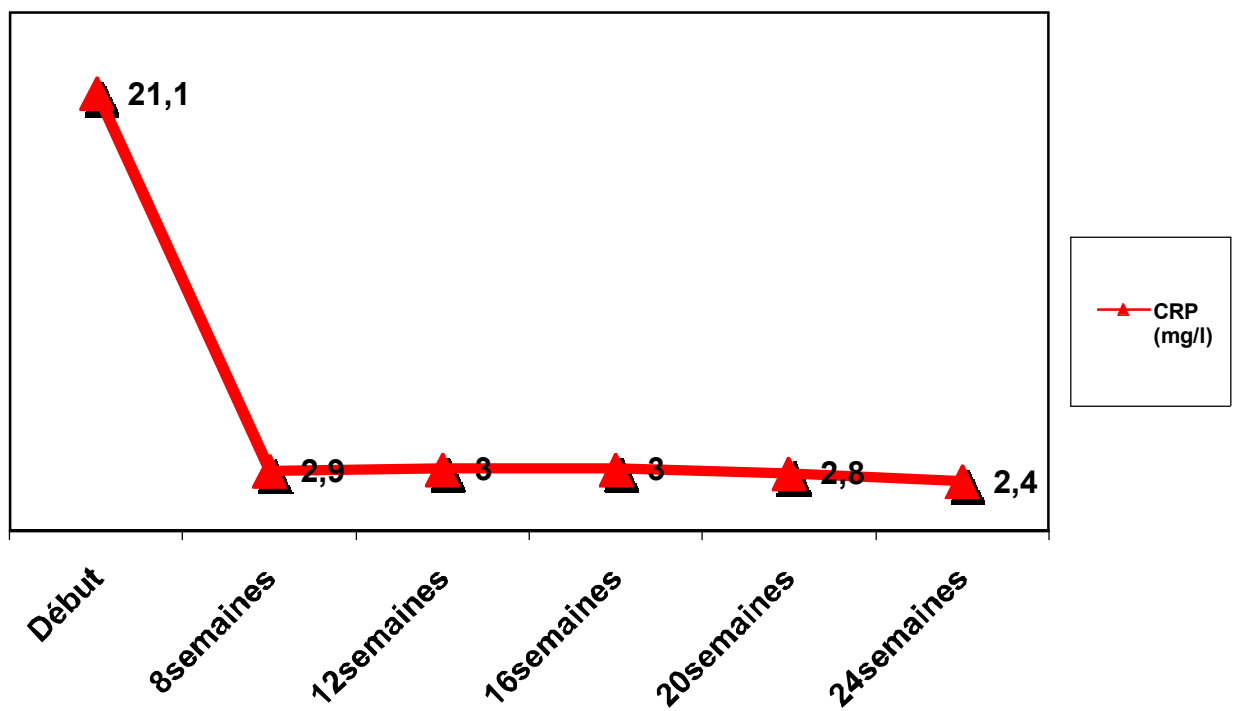
Le score de l'HAQ diminue de $1,78 \pm 0,6$ à $0,45 \pm 0,2$ à 6 mois du traitement.



Graphique 7 : Evolution du HAQ sous tocilizumab

VI.A.4.c. Evolution de la CRP :

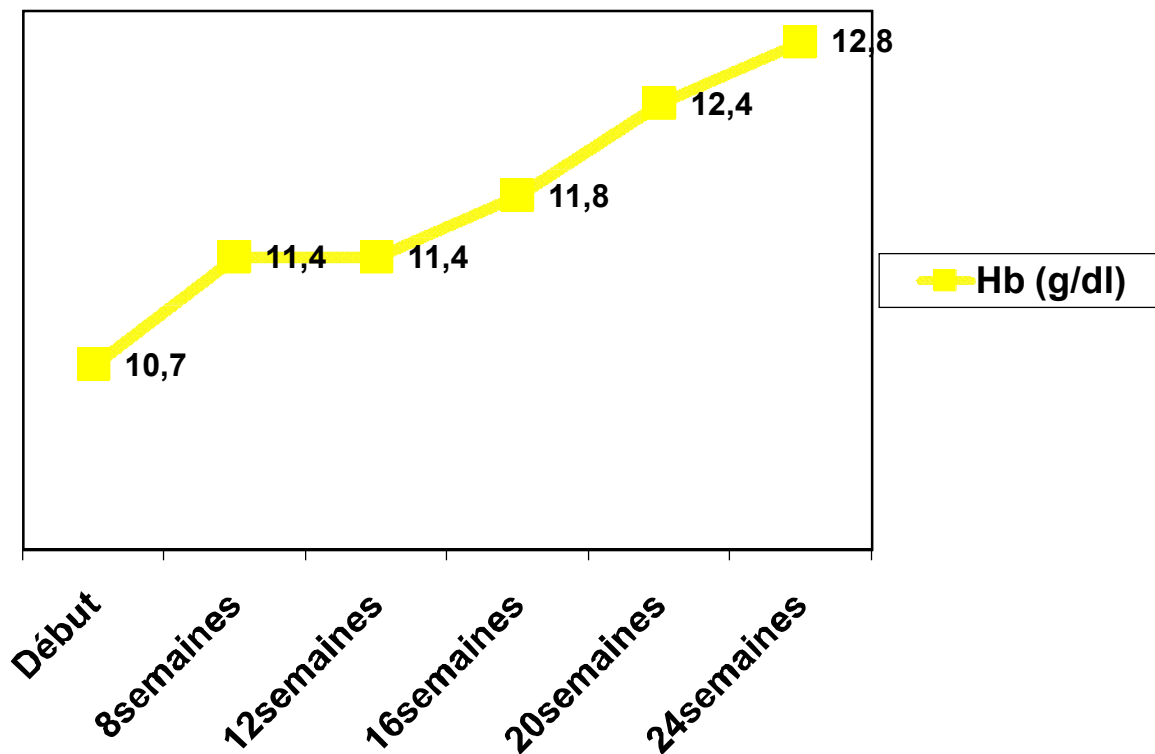
Nous avons noté une diminution de la CRP moyenne de $21,1 \pm 13,3$ au début du traitement à $2,4 \pm 1,2$ à 6 mois (graphique 8).



Graphique 8 : Evolution de la CRP sous tocilizumab

VI.A.4.d. Evolution de l'hémoglobine :

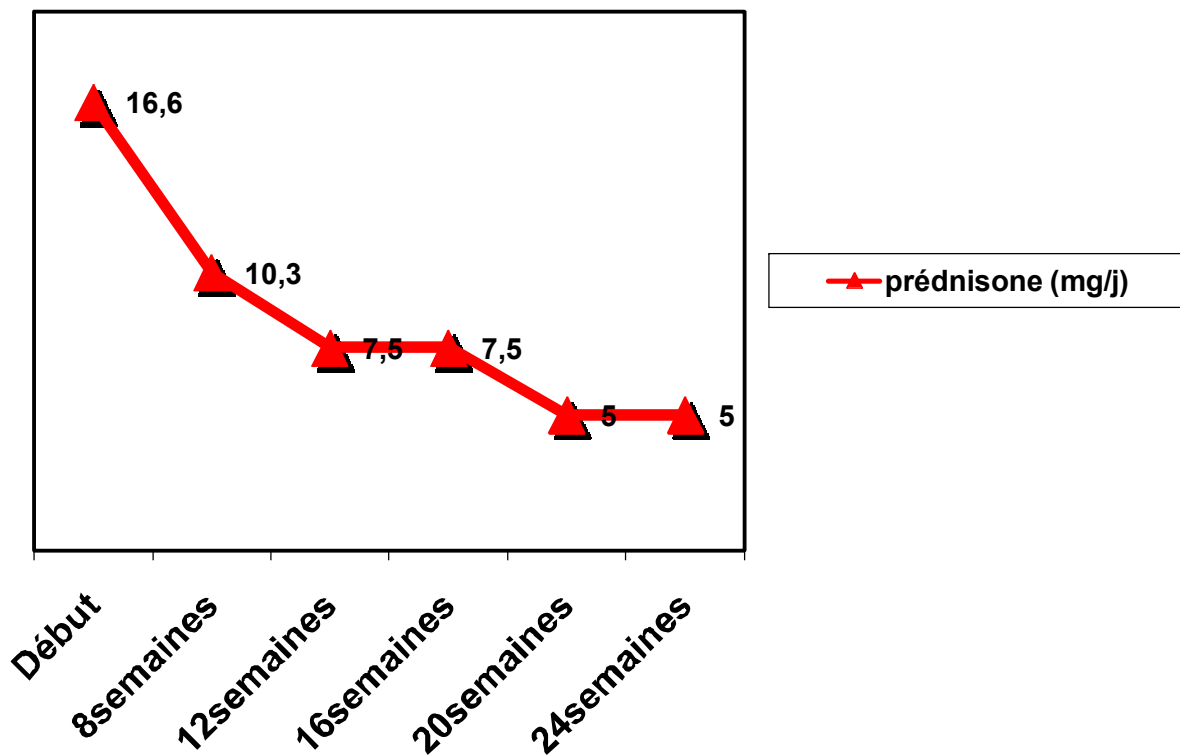
Le taux moyen d'hémoglobine augmente de $10,7 \pm 1,2$ g/dl au début du traitement à $12,8 \pm 1,4$ g/dl à la fin de l'étude.



Graphique 9 : Evolution de l'hémoglobine sous tocilizumab.

VIA.4. e. Evolution des doses de corticoïdes :

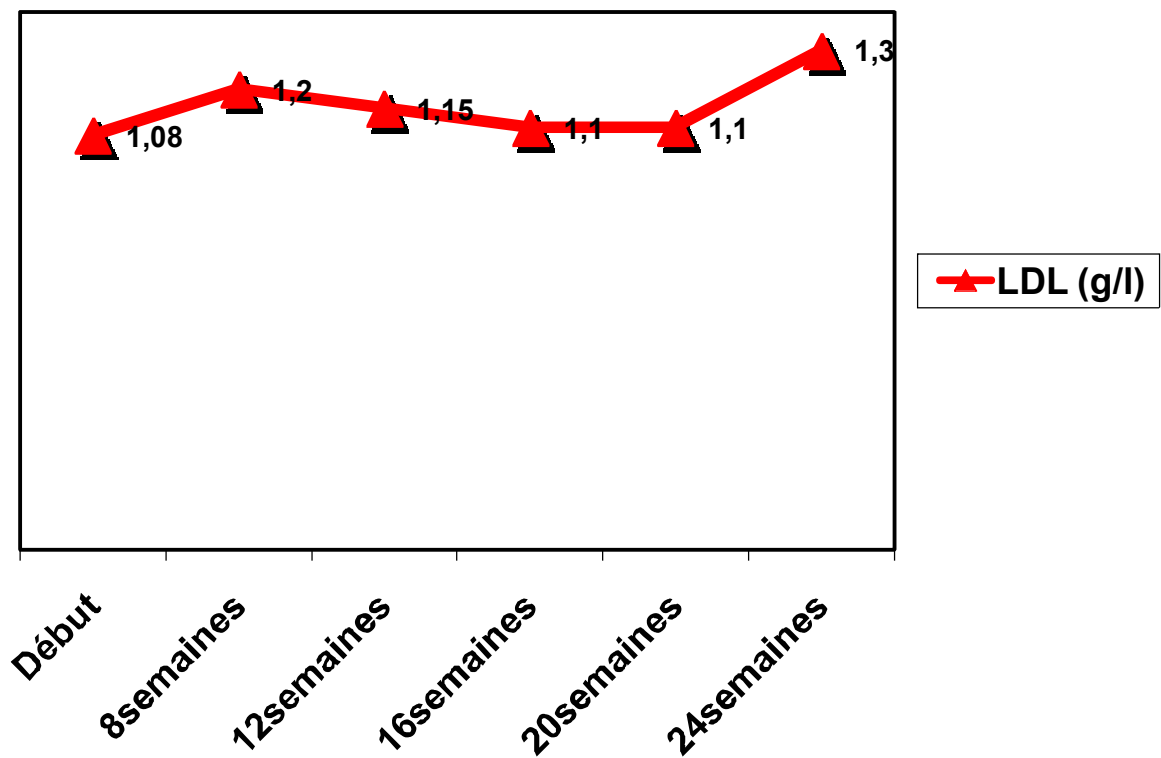
La dose moyenne de corticothérapie décroît de $16,6 \pm 2,5$ g/j à 5 ± 2 à 6 mois.



Graphique10: Evolution de la dose de corticothérapie sous tocilizumab.

VIA.4.f. Evolution du LDL :

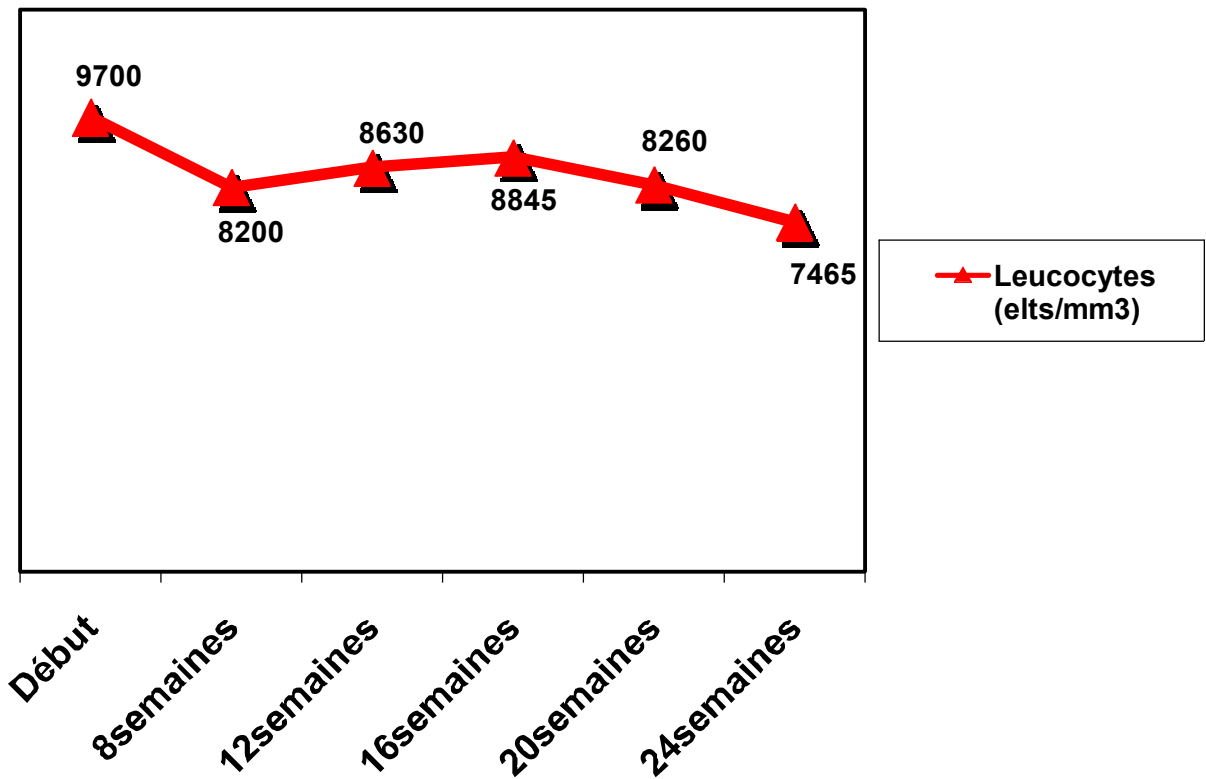
Nous avons noté une élévation du taux de LDL $1,08 \pm 0,2$ au début du traitement à $1,3 \pm 0,2$ à 6 mois de traitement.



Graphique 11 : Evolution du LDL sous tocilizumab :

VI.A.4.g. Evolution du taux des leucocytes :

Le taux des GB décroît de 9700 ± 1200 au début du traitement à 7465 ± 700 à 6mois.



Graphique12 : Evolution des leucocytes sous tocilizumab

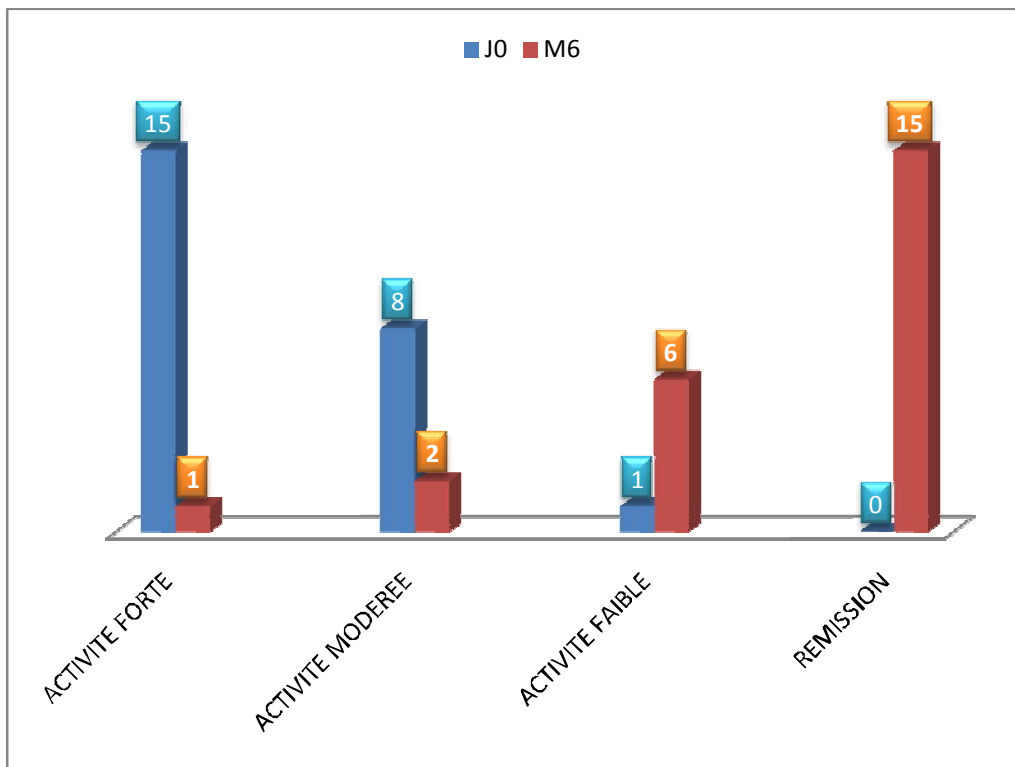
Tableau 3 : Evolution au cours du temps des différents paramètres cliniques et biologiques sous tocilizumab :

	Début du traitement			Fin de l'étude			Variation (%)
	Moyenne ± ET	min	max	Moyenne ± ET	min	max	
CRP (mg/l)	21,1 ± 13,3	9	65	2,4 ± 1,2	0,2	6	-84,1
DAS 28	5,6 ± 1,1	3	7,5	2,3 ± 1,1	0,7	5,2	-45,5
Dose de <u>pré</u> dnisone (g/j)	16,6 ± 2,5	4	20	5,0 ± 2,0	2,5	10	-23,7
<u>Hb</u> (g/dl)	10,7 ± 1,2	6,4	12,7	12,8 ± 1,4	10,4	13,6	19,6
ALAT (U/l)	17 ± 2,6	5	29	20 ± 2,6	5	31	15
Taux de LDL (g/l)	1,08 ± 0,2	0,46	1,1	1,3 ± 0,2	0,9	1,91	25,4

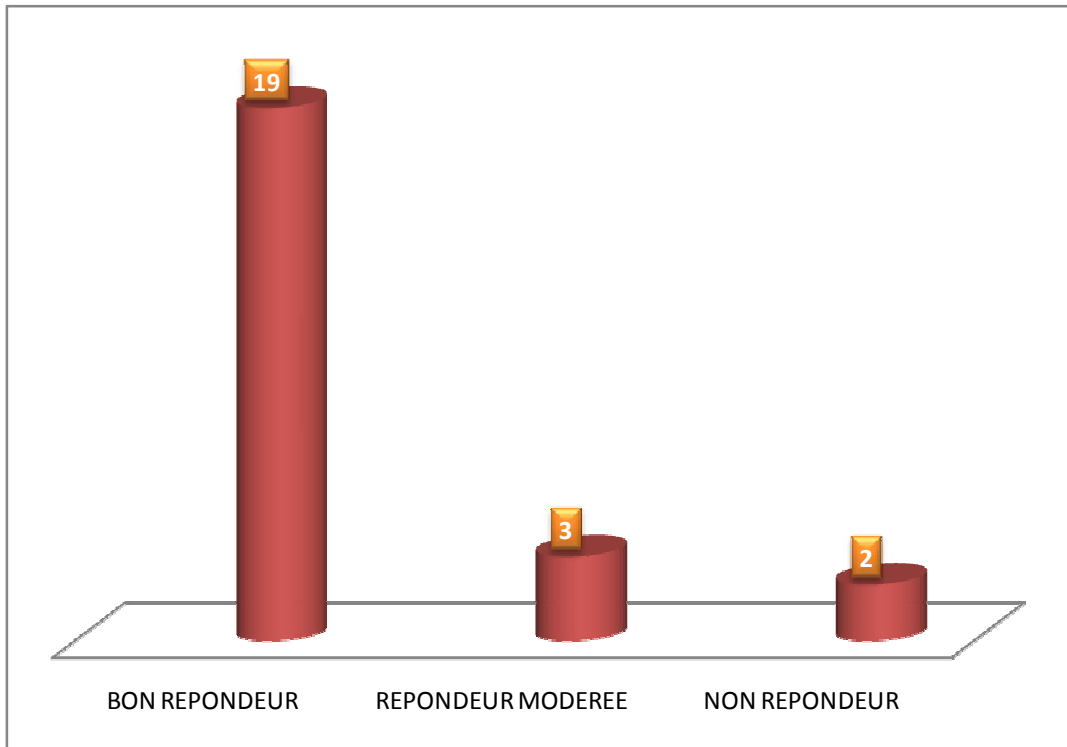
VI.A.5. Evaluation de la réponse EULAR à 6mois (graphique 13 et14):

Après 6 mois, 15 patients étaient en rémission et 6 en faible activité LDA.

19 patients étaient bons répondeurs EULAR, 3 patients étaient répondeurs modérés selon la réponse EULAR et 2 patients étaient non répondeurs.



Graphique13 : Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS28 sous Tocilizumab



Graphique 14 : Taux de réponse EULAR sous Tocilizumab

VI.A.6. La Tolérance au Tocilizumab:

La survenue d'une fascite nécrosante du pied droit après la 4ème perfusion a été notée chez un patient, ce qui a nécessité l'arrêt définitif du tocilizumab.

Par ailleurs, les autres patients avaient une bonne tolérance au tocilizumab.

VI.B. Etude Analytique :

Paramètres	Avant Tocilizumab	A 6mois du traitement	test de t Student P
DAS28 moyen	5,5+/-1,1	2,3+/-1,1	0,042
HAQ moyen	1,78±0,6	0,45±0,2	0,001
Taux moyen de la CRP	21,1±13,3	2,4±1,2	0,04
Taux moyen d'Hb	10,7 ± 1,2	12,8 ± 1,4	0,008
Dose moyenne de CTC	16,6 ± 2,5	5,0± 2,0	0,03
Taux moyen du LDL	1,08 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,021
Taux moyen des GB	9700±1200	7465±700	0,15

L'analyse de l'évolution des paramètres étudiés montre une baisse statistiquement significative du DAS 28 moyen, HAQ moyen, taux moyen de CRP et la dose moyenne de corticothérapie avec une augmentation significative des taux moyen d'Hb et du LDL.

Discussion



VII.DISCUSSION

VII.A. Efficacité :

Dans notre étude, on observe à 6mois une efficacité clinique et biologique, qui se traduit par une diminution des paramètres cliniques (RM, NAD, NAG) et biologiques (CRP), et une amélioration significatif du DAS28 ($p<0,05$), avec un taux de répondeur EULAR de 22 (soit 91%) et un taux de patients en rémission de 15 (soit 62%).

Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature :

Les premiers essais avec le tocilizumab ont été conduits au Japon.

Un plan de développement important en Europe et aux Etats-Unis, avec plus de 5 000 patients inclus dans des essais de phase II et III, a permis de démontrer l'efficacité de cette molécule dans la PR.

VII.A.1. Efficacité clinique :

Dans un essai randomisé préliminaire sur 45 PR actives, ayant reçu différentes doses de tocilizumab (0,1-1,5 et 10 mg/kg), Choy et al. [69] ont noté un effet significatif à partir de la dose de 5 mg/kg et ce dès la deuxième semaine.

D'autres essais cliniques ont permis de confirmer l'efficacité de la molécule dans la PR :

VII.A.1.a Le tocilizumab en cas d'échec au méthotrexate (MTX) ou aux autres traitements de fond conventionnels synthétiques :

Un essai multicentrique de phase II a été mené au Japon [70], incluant 164 PR actives, évoluant en moyenne depuis 8 ans, en échec à un ou plusieurs traitements de fond conventionnel synthétique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg ou 4 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

A douze semaines (S12), les taux de réponse ACR étaient respectivement de 78 %, 57 % et 11 % dans les trois groupes. Près de 40 % des patients du bras 8 m/kg étaient répondeurs ACR 50, mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 4 et 8 mg/kg en termes de réponse ACR 50 et ACR 70. La baisse de la CRP était significativement plus importante dans les groupes tocilizumab vs placebo.

Une autre étude Japonaise dénommée **SATORI** a comparé la réponse clinique aux associations tocilizumab (8mg/kg) –placebo (groupe tocilizumab) et MTX-placebo (groupe MTX) chez 125 PR actives répondant insuffisamment au MTX. Les taux de rémission selon l'EULAR (DAS28 < 2,6) dans les groupes tocilizumab et MTX étaient respectivement de 43 % et 1,6 % [71].

Dans une étude européenne appelée **CHARISMA** (Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody) ayant inclus 359 patients atteints d'une PR active malgré un traitement par MTX, Maini et al. [72] ont évalué le tocilizumab en association au MTX. Les patients ont été randomisés en 7 bras :

- 3 bras avec le tocilizumab en monothérapie à la dose 2 mg/kg ;

- 4 mg/kg ; 8 mg/kg ;
- 3 autres bras avec les mêmes doses en association au MTX ;
- et un bras avec le MTX+ placebo.

Les patients recevant 4 mg/kg et 8 mg/kg en association au MTX avaient une meilleure réponse ACR50 et ACR70 comparés au bras avec le MTX seul.

Ces résultats prouvent que le tocilizumab est efficace en monothérapie aux doses de 4 et 8 mg/kg, mais aussi qu'une association au MTX à un effet synergique supérieur à chacun des traitements pris seuls. Un effet dose du tocilizumab a été noté, avec une meilleure efficacité dans les groupes 8 mg/kg.

L'étude internationale **OPTION** (Tocilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate Responders), a inclu 632 patients ayant une PR ne répondant pas au MTX qui ont été randomisés pour être traités par du tocilizumab aux doses de 4 mg/kg et 8 mg/kg ou du placebo, associés à la poursuite du MTX. La durée moyenne de la maladie était de 7,6 ans. La réponse ACR20 à 6 mois, critère de jugement principal dans cette étude, a été obtenue chez respectivement 48 % des patients du groupe 4 mg/kg, 59 % du groupe 8 mg/kg et 26 % du groupe MTX seul. Dans le groupe tocilizumab 8 mg/kg, des taux de réponse ACR50 et ACR70 plus élevés ont été notés. La rémission (DAS 28 < 2,6) a été observée chez 27 % des patients de ce groupe comparée à moins de 1 % dans le groupe MTX [73].

Dans l'étude internationale **TOWARD** (Tocilizumab in combination With Traditional DMARD Therapy), 1 220 patients ayant une PR active malgré un traitement de fond conventionnel synthétique (MTX, sulfasalzine, leflunomide, hydroxychloroquine...) ont été randomisés pour être traités par du tocilizumab à 8 mg/kg ou du placebo toutes les 4 semaines, associé à la poursuite du traitement de fond. A 6 mois, le taux de réponse ACR20 était plus important dans le groupe tocilizumab (61 %) que dans le groupe placebo (25 %), ainsi que le taux de rémission EULAR (DAS28 < 2,6) : 30 % vs 3 %. L'amélioration clinique et biologique (CRP et hémoglobine) a été constatée dès la deuxième semaine de traitement [74].

VII.A.1.b. Le tocilizumab en cas d'échec aux anti-TNF :

Le tocilizumab a également été évalué en cas de réponse insuffisante aux anti-TNF.

L'étude multicentrique, randomisée, contrôlée vs placebo, **RADIATE** (Research on Actemra Determining efficacy after AntiTNF failure) a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab, 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez 487 malades ayant une PR active, sous une dose stable de MTX (environ 16 mg/ semaine) et n'ayant pas répondu de façon adéquate à au moins un anti-TNF [75]. Au terme des 24 semaines de l'étude, la proportion de malades atteignant les critères ACR20, 50 et 70, la proportion de sujets dont la PR avait une activité faible (DAS28 \leq 3,2) et celle de malades en rémission (DAS28 < 2,6) était significativement plus élevée avec l'association tocilizumab 8 mg/kg + MTX. Il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de malades mis en rémission selon qu'ils aient eu un, deux ou trois anti-TNF avant le tocilizumab.

VII.A.1.c. Le tocilizumab en monothérapie de première ligne comparée au MTX :

Jones et al. ont évalué l'efficacité du tocilizumab en monothérapie de première ligne vs MTX [76].

Cet essai, appelé **AMBITION** (Actemra vs Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy), a concerné 572 malades ayant une PR d'une durée d'évolution moyenne d'un peu plus de 6 ans (moins de 2 ans dans environ 40 % des cas), dont l'activité était modérée à sévère et qui n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique au MTX ou à une biothérapie antérieure. Ainsi, près des deux tiers des PR incluses étaient naïves de MTX. Le taux de réponse ACR20 était plus élevé dans le groupe tocilizumab (70,6 %) que dans le groupe MTX (52,1 %). Le taux de rémission selon l'EULAR était 3 fois plus élevé sous tocilizumab (33 %) que sous MTX (12 %). D'autre part, il y a eu plus de remissions avec le tocilizumab chez les malades dont la PR datait de moins de deux ans (42 %) que chez les malades dont la PR était plus ancienne (28 %). Les résultats de cet essai sont très intéressants puisque c'est la première fois que l'on démontre la supériorité d'un agent biologique en monothérapie par rapport au MTX chez des patients qui n'en ont jamais eu ou qui n'ont jamais présenté d'échec à ce traitement.

VII.A.1.d. Comparaison entre le tocilizumab et l'adalimumab en monothérapie :

Enfin, un essai clinique contrôlé en double aveugle, l'étude **ADACTA**, a comparé, en monothérapie, le tocilizumab à l'adalimumab, en prenant le delta DAS28 à 6 mois comme critère d'évaluation principal, et a montré une supériorité du tocilizumab [77] : 326 patients ont été randomisés, en vue de recevoir RoActemra à raison de 8 mg/kg IV toutes les 4 semaines (plus placebo pour l'adalimumab) ou l'adalimumab à raison de 40 mg par voie sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines (plus placebo pour RoActemra) pendant 24 semaines.

L'étude a satisfait à son critère d'évaluation primaire en entraînant une réduction significativement plus marquée du score DAS28 moyen à la semaine 24 (par comparaison avec la valeur initiale) chez les patients recevant RoActemra en monothérapie, par rapport à ceux sous monothérapie par l'adalimumab [77].

VII.A.2. Efficacité structurale du tocilizumab :

En plus du bénéfice observé sur les signes cliniques de la maladie rhumatismale, l'effet du tocilizumab sur la progression des lésions radiographiques a été évalué dans au moins 2 études.

L'étude **SAMURAI** (Study of active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor) a inclu 306 patients ayant une PR active (DAS moyen à 6,5). Ces patients ont été randomisés pour recevoir le tocilizumab à 8 mg/kg toutes les 4 semaines ou des traitements de fond conventionnels synthétiques sur une période de 52 semaines. Ces patients étaient en échec à 2 traitements de fond en moyenne. Les radiographies ont été réalisées à l'inclusion, à 28 et à 52 semaines. Cliniquement, à la 52ème semaine le tocilizumab en monothérapie était supérieur aux traitements de fond conventionnels synthétiques avec respectivement 78%, 64% et 44% de réponses ACR20, 50 et 70 vs. 34%, 13% et 6%. La rémission clinique définie par un

DAS28<2,6 a été observée chez 59% des patients sous tocilizumab contre 3% pour les traitements de fond conventionnel synthétique. Le taux de progression du score de Sharp a été moindre de façon statistiquement significative pour le groupe tocilizumab [78]

LITHE (Tocilizumab Safety and THE Prevention of Structural Joint Damage) est un essai visant à évaluer l'efficacité structurale du tocilizumab sur 2 ans chez 1 190 PR actives, en réponse inadéquate au MTX. Le critère d'évaluation principal est la variation du score Sharp modifié entre 0 et 2 ans, et la variation de la fonction physique (appréciée par le HAQ). Les patients ont été randomisés pour être traités soit par tocilizumab 4 ou 8 mg/ kg toutes les 4 semaines, soit par placebo, associés à la poursuite du MTX. Les données préliminaires à 1 an avaient montré un ralentissement significatif de la progression radiographique dans le groupe tocilizumab, par rapport à celui recevant le MTX+ Placebo, tant pour le score total que pour le score d'érosion et le score de pincement. A partir de la 52e semaine (S52), les patients n'ayant pas obtenu une amélioration de plus de 70 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses ont été traités par tocilizumab

8 m/kg en ouvert. Les autres pouvaient continuer leur traitement en double aveugle. L'analyse à 2 ans a porté sur 294 patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 343 patients initialement randomisés dans le groupe tocilizumab 4 mg/kg et 353 patients initialement randomisés dans le groupe tocilizumab 8 mg/kg.

Les résultats confirment l'efficacité structurale du tocilizumab, avec plus de 80 % de patients considérés comme « non progresseurs » parmi ceux recevant le tocilizumab 8 mg/kg [79].

VII.B. Tolérance :

La tolérance globale du tocilizumab semble bonne [80,81]. Dans les 5 grands essais cliniques de phase III, le taux d'événements secondaires graves est équivalent dans les groupes tocilizumab + traitement de fond traditionnel et les groupes placebo + traitement de fond traditionnel [82].

VII.B.1.Infections :

Les infections sont les effets secondaires les plus fréquents, mais le risque infectieux sous tocilizumab semble équivalent à celui des autres biothérapies.

Au cours des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDcs a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARDcs [83].

Lors des études d'extension en ouvert à long terme, le taux d'infections avec tocilizumab plus DMARDcs a été de 116 événements pour 100 patients-années [81,84].

Dans les études de tolérance à long terme (études contrôlées et d'extension), le taux d'infections graves a été de 3,9 événements/100 patients-années [83].

Dans l'étude en phase d'extension à 5 ans, **STREAM**, il s'agissait avant tout de pneumonies (1,5 événement pour 100 patients-années), d'infections herpétiques (1,1 événement pour 100 patients-années), de bronchites (0,8 événement pour 100 patients-années) et de pyélonéphrites (0,5 événement pour 100 patients-années) [81]. Par ailleurs, 7 cas de tuberculose et 1 cas d'infection

opportuniste à *Mycobacterium avium intracellulare* ont été signalés [82,84]. Fait important, l'incidence des infections sévères pour 100 patients-années est plus élevée dans le groupe tocilizumab + traitement traditionnel comparativement au groupe placebo + traitement traditionnel mais elle est équivalente entre les groupes tocilizumab et MTX, utilisés en monothérapie [82]. Il est également important de noter qu'il n'y a pas de différence dans l'incidence des infections sévères entre les doses de 4 et 8 mg/kg [80].

Dans notre étude nous avons constaté la survenue d'un seul cas d'infection ; fascite nécrosante du pied droit; après la 4 ème perfusion.

VII.B.2. Cytolyse hépatique :

Une augmentation, souvent modérée, des transaminases a été rapportée avec le tocilizumab dans 10 à 13 % des cas. Plus rarement

(2 % des cas), l'élévation des enzymes hépatiques est supérieure à 3 fois la valeur normale, mais régresse rapidement à l'arrêt du traitement [80].L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (comme le MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 x LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARDcs [79,81]. Il est important de noter qu'il n'y a à ce jour aucune hépatite fulminante ni aucune insuffisance hépatocellulaire iatrogène décrite, imputable directement au tocilizumab. Néanmoins, une surveillance des transaminases est recommandée au cours du traitement.

VII.B.3. Neutropénie :

Dans les essais contrôlés et au cours des phases d'extension en ouvert, la fréquence des neutropénies < 2000 neutrophiles/mm³ oscillait entre 16 et 39 % à la dose thérapeutique de 8 mg/kg [74,76]. La plupart des neutropénies étaient légères, sans réel risque infectieux pour les patients. Les neutropénies plus profondes, inférieures à 1000 PNN/mm³ étaient plus rares, celles majeures, inférieures à 500 PNN/mm³ étaient exceptionnelles sauf au cours de l'essai **RADIATE**, conduit chez des patients précédemment exposés aux anti-TNF, où l'incidence des neutropénies sévères a atteint 1,5 % [76]. L'origine de ces neutropénies reste inconnue. Certains travaux suggèrent qu'il s'agirait plutôt d'une margination des polynucléaires neutrophiles que d'une atteinte des cellules médullaires [84].

Contrairement aux données de la littérature, dans notre série le tocilizumab n'a pas influencé le taux des leucocytes.

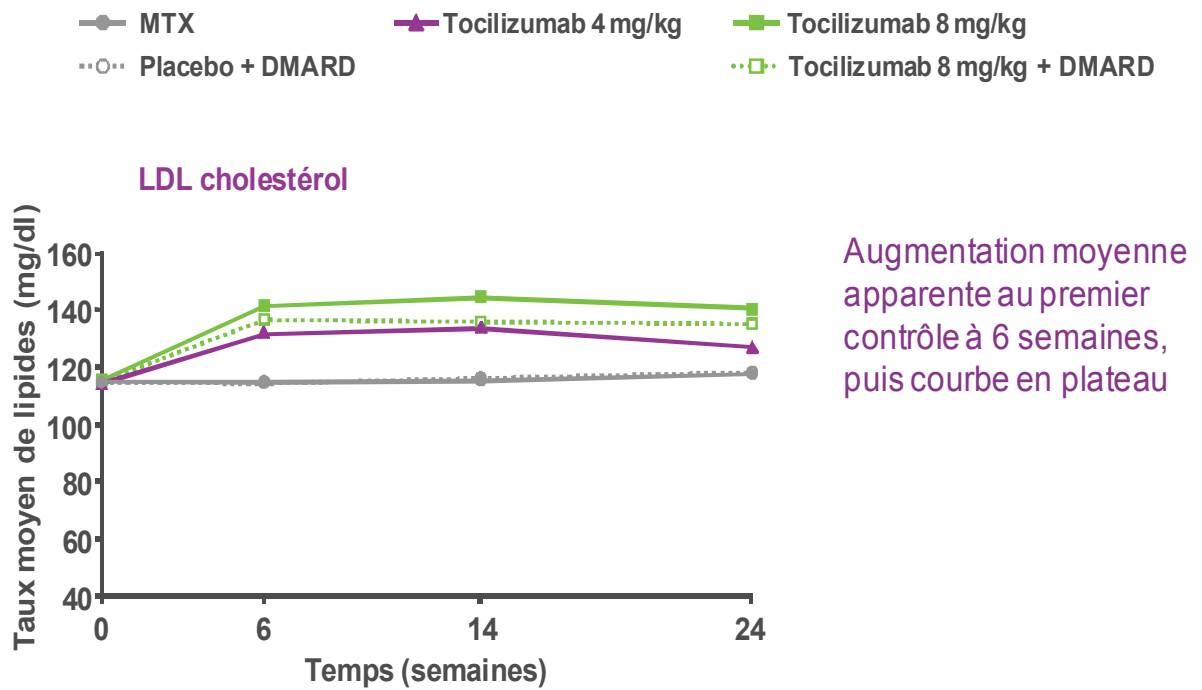
VII.B.4. Hypercholestorémié :

C'est sans doute l'effet qui a été le plus rapporté dans les études de développement du tocilizumab.

Ainsi, près de 24 % des patients recevant du tocilizumab dans ces essais cliniques ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total $\geq 2,4$ g/l (soit $\geq 6,2$ mmol/l), dans les 6 premières semaines du traitement [26]. L'élévation du cholestérol total porte sur toutes les fractions du cholestérol et n'entraîne pas de modification de l'index d'athérogénicité (cholestérol total – HDL cholestérol/HDL cholestérol) [81].

Les périodes de suivi dans les essais cliniques sont probablement trop courtes pour pouvoir affirmer l'absence de surrisque cardio-vasculaire lié à cet effet hyperlipémiant, mais le rôle de l'IL-6 dans l'athérogenèse laisserait penser que le blocage de cette cytokine pourrait avoir plutôt un effet protecteur. Les patients atteints de PR sont exposés, par le caractère inflammatoire de leur maladie, à une augmentation du risque cardio-vasculaire. De plus, ils sont susceptibles de présenter des facteurs de risque (hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Dans notre étude nous avons constaté une augmentation du taux du LDL chez les patients sous tocilizumab.



Déviation standards aux environ de 25–30% des valeurs du LDL

Graphique15: Cinétique d'apparition des modifications du LDL cholestérol sous tocilizumab :Etudes contrôlées à 6 mois[87]

VII.B.5. Malignité :

Le risque néoplasique est évoqué de principe lors de l'évaluation d'un nouveau traitement immunomodulateur, en particulier lorsqu'il interfère avec des cytokines de l'immunité innée comme le TNF α ou l'IL-6. L'évaluation du risque de malignité à partir des essais cliniques est difficile en raison des effectifs limités, des périodes d'observation relativement courtes et de la sélection des patients inclus. Toutefois, les données précliniques de l'efficacité du tocilizumab dans la maladie de Castleman et d'autres syndromes lymphoprolifératifs sont très rassurantes.

Dans l'étude **SAMURAI**, trois cas de tumeurs malignes ont été signalés sous tocilizumab, alors qu'il n'y avait aucun événement tumoral avec le traitement classique [78]. Dans l'ensemble de la base de données des laboratoires Roche qui comprend tous les patients inclus dans les études randomisées, il n'y a pas d'excès de cancers par rapport aux groupes contrôlés pour le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg. A noter qu'il n'a été observé que 4 hémopathies malignes (2 lymphomes non hodgkiniens, 1 lymphome hodgkinien avec des signes préexistants et une gammapathie avec, là encore, des signes préexistants). Il n'a pas été observé d'excès de cancers cutanés (non-mélanomes) [85].

VII.B.-6. Réactions à la perfusion :

Ces réactions sont observées dans 7 % des cas avec le TCZ (8 mg/kg) vs 5 % des cas avec le DMARDcs+placebo. Ainsi, peuvent être observés pendant la perfusion des épisodes d'hypertension, et dans les 24 heures qui suivent la perfusion, des céphalées et des réactions cutanées. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir dans 0,2 % des cas, aussi bien à la dose de 4 mg que de 8 mg/kg. Des anticorps anti-TCZ ont été rapportés chez 1,6 % des patients, avec rarement des réactions cliniques d'hypersensibilité [84].

Une méta-analyse confirme l'utilisation de TCZ comme un traitement approprié pour de PR modérée à sévère en monothérapie et en thérapie de combinaison. Une surveillance étroite des effets indésirables importants est nécessaire lors du traitement par TCZ. Les futurs essais à long terme devraient se concentrer davantage sur la sécurité de cette molécule [88].

Conclusion



VIII. CONCLUSION

La prise en charge de la PR s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause a permis le développement de nouvelles thérapies biologiques ciblées spécifiquement sur certains médiateurs de l'immunité. A partir de ces progrès fondamentaux, des anticorps anti IL6 ont été développés et commercialisés dans le traitement de la PR.

Notre étude, illustre l'efficacité de cette molécule chez une population polyarthritique marocaine et surtout sa bonne tolérance. Ces résultats encourageant d'avantage son utilisation chez nos patients atteints de PR et nous procure une certaine assurance dans son utilisation.

Cette dernière ne devra affecter en rien notre vigilance au cours de la manipulation du produit vu que notre travail garde certaines limites représentées principalement par le court terme du suivi et le relatif faible de l'échantillon.

Annexes



Tableau 1 : Bordereau des évaluations réalisées au cours de cette étude

Visite N°	Screening	Période de traitement : 24 semaines (1 perfusion/ mois) Pendant 6 mois						
	1	2	3	4	5	6	7	8
Semaine		BL	S4	S8	S12	S16	S20	S24
Données Démographiques & ATCDs	X	X						
critères inclusion / exclusion	X	X						
Signature de consentement	X							
Test de grossesse (βHCG)		X						
Examen Physique	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X							
Rx du thorax	X							
N° Articulations	X	X	X	X	X	X	X	X
Perfusion de médicament de l'étude		X	X	X	X	X	X	
Traitements Concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X
VS	X	X	X	X	X	X	X	X
Hématologie	X	X	X	X	X	X	X	X
Chimie	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Lipidique	X	X	X	X	X	X	X	X
Effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

Date de visite :

____/____/_____

Consentement libre et éclairé :

<p>Date : ____/____/_____ le consentement doit être daté et signé avant le début des procédures de l'étude.</p>
--

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

Fiche d'Enregistrement Patient

Initiales patient	_____	Date de naissance	____/____/____
-------------------	-------	-------------------	----------------

Sexe	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
------	----------------------------	----------------------------

Date de signature du consentement par le patient	____/____/____
--	----------------

Le patient présente tous les critères d'inclusion	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Le patient ne présente aucun des critères d'exclusion	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si une des cases Non est cochée : le patient ne peut pas participer à l'étude

Signature de l'investigateur

Date : ____/____/____

Merci de faxer cette page :

Au N° de fax 05 22 95 90 53 Roche une fois le patient est inclus dans l'étude

CRF N° : _____

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

Données démographiques :

Date de recueil des informations : ____/____/____

<p>Date de naissance : ____/____/____ âge ≥18 ans</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Femelle</p> <p>Fumeur : <input type="checkbox"/> Oui si oui <input type="checkbox"/> Non Nombre d'année : <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> date d'arrêt : ____</p> <p>Consommation d'alcool : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

Polyarthrite Rhumatoïde :

<p>Date de diagnostic : ____/____/____</p> <p>facteur Rhumatoïde : Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/></p>
--

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_ _ _ _ _

Examen des articulations :

Date d'évaluations : _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _

Droit			Articulation			Gauche					
Douloureuse			NE		NE	Douloureuse			Gonflée		
present	absent	ND				present	absent	ND	present	absent	ND
[]	[]	[]	[]	Epaule	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	Coude	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	Poignet	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	MCP1	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	MCP2	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	MCP3	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	MCP4	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	MCP5	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	IP pouce	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	PIP2	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	PIP3	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	PIP4	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	PIP5	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	Genou	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Articulations douloureuses				Articulations gonflées		
----------------------------	--	--	--	------------------------	--	--

score DAS28	
-------------	--

Présent = 1 , Absent = 0

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

ECG :

Date d'évaluations : ____/____/_____

(Le tracé devra se faire 5mn après que le patient soit allongé)

- Normal
- Anormal : préciser

Rx Pulmonaire :

Date d'évaluations : ____/____/_____

(Si une Rx pulmonaire est prise dans les 180 jours avant screening ne montre pas d'anomalie cliniquement significative, pas besoin de le refaire)

- Normal
- Anormal : préciser

Intradermoréaction à la tuberculine :

Date d'évaluations : ____/____/_____

- Normale
- Anormale : préciser

CRP & VS :

Date d'évaluations : ____/____/_____

CRP : mg/L

VS mm/hr

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

Résultats du laboratoire :

Date de Bilan : ____/____/____

Hématologie		
Hb	g/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Ht	%	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
GR		<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
GB		<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Plaquette		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Réticulocyte		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CHIMIE		
ALAT	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ASAT	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Phosphatase Alcaline	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Proteine totale	g/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Albumine	g/l	<input type="text"/> <input type="text"/>
Bilirubine totale	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Bilirubine directe	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Bilirubine indirecte	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
BUN (urée)	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Acide urique	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Créatinine	μmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Glucose	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/>

Merci de garder une copie bilan dans le classeur cahier d'observation

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_ _ _ _ _

Screening

Electrolytes		
Potassium	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/>
Sodium	mmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Calcium	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Phosphate	mmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Chlore	mmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Bilan lipidique		
Cholesterol Total	mmol/l	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Triglyceride	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
HDL	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
LDL	mmol/l	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

NB. Le patient devra être à jeun depuis au moins 8 heures avant le prélèvement sanguin, Le patient ne sera autorisé qu'à boire de l'eau.

Test de Grossesse :
(βHCG)

<p>Date : _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _</p> <p>Résultat : <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> NA</p> <p>Si test est positif la patiente sera exclue de l'étude</p>

Sérologie

Date de l'examen : _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _

<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">HVB <input type="checkbox"/> negative</td> <td style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> positive</td> </tr> <tr> <td>HVC <input type="checkbox"/> negative</td> <td><input type="checkbox"/> positive</td> </tr> <tr> <td>HIV <input type="checkbox"/> negative</td> <td><input type="checkbox"/> positive</td> </tr> </table>	HVB <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive	HVC <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive	HIV <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive
HVB <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive					
HVC <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive					
HIV <input type="checkbox"/> negative	<input type="checkbox"/> positive					

Etude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_____

Perfusion de produit d'investigation (Actemra®)

Date : ____/____/____

heure de Début .

heure de Fin .

La perfusion doit durer 60 mn

Poids : . Kg date de mesure : ____/____/____

En fonction du poids du patient merci d'utiliser le bon dosage

Dose 2*200 mg (si ≤ 50 kg)
 3*200 mg (si > 50 et ≤ 75 kg)
 4*200 mg (si > 75 kg et ≤ 100 kg)
 5*200 mg (si > 100 kg et ≤ 125 kg)
 6*200 mg (si > 125 kg)

Spécifier : Dose : mg

Volume :ml

Étude N°	Centre N°(CRTN)	Initiales patients
ML22638		_ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Événements indésirables :

événement	début	fin	a	b	c	d	e	EIG
1.	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _						
2.	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _						
3.	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _						
4.	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _						
5.	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _ _						

a. Resultat: 1. résolu 2. résolu avec séquelles 3. fatale 4. persistant 5. non connue	b. fréquence: 1. une épisode 2. intermittente 3. continue	c. Sévérité 1. faible 2. modéré 3. sévère	d. cause : 1. non 2. possible 3. probable 4. oui	e. action : 1. non 2. arrêt d'étude 3. traitement concomitante 4. hospitalisation	f. Gravité: 1. oui 2. non
---	---	---	---	--	--

Résumés



RESUME

Thèse : Le Tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :
Expérience du service de rhumatologie , Hôpital militaire d'instruction
Mohammad V (A propos de 25 cas)

Auteur : Bensaoud Manal

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, Tocilizumab, efficacité, tolérance.

L'utilisation du Tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde a fait preuve de bonne efficacité et aussi de bonne tolérance dans les essais randomisés. C'est à ce titre que des études basées sur la pratique quotidienne sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Ceci a été évalué par une étude rétrospective observationnelle, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987) sur une période de 06 mois (avril 2010-octobre 2010).

Le Tocilizumab a été administré à une dose de 8mg/kg une fois par mois pendant 6mois. La saisie des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS 17. Une analyse par le test t de Student a été effectuée pour déterminer la signification de l'évolution des différents paramètres à 6 mois de traitement.

Notre étude illustre une efficacité du Tocilizumab dans une population marocaine poly arthritique, qui se traduit par une diminution des paramètres cliniques et biologiques, et une amélioration significatif du DAS28 ($p=0,042$), avec un taux de répondeurs EULAR de 22 (soit 91%) et un taux de patients en rémission de 15 (soit 62%) ainsi qu'une bonne tolérance.

ABSTRACT

Thesis: Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis : Experience of rheumatology department of the military hospital Mohammed V (About 25 cases)

Author: Bensaoud Manal

Keywords: rheumatoid arthritis, Tocilizumab, efficacy, safety.

Use of Tocilizumab in rheumatoid arthritis has shown good efficacy and good safety also in randomized trials. It is for this reason that studies based on daily practice are needed to confirm these results.

The aim of our study was to evaluate at the "real life" the efficacy and safety of Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis, This was evaluated by a retrospective observational study in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) 1987 or ACR / EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) over a period of 6 months (April 2010-October 2010).

The Tocilizumab was administered at a dose of 8mg/kg once a month for 6 months. Data entry was performed using SPSS 17 software. An Analysis by the Student t test was performed to determine the significance of changes in various parameters at 6 months of treatment.

Our study shows efficacy of Tocilizumab in a polyarthrititis Moroccan population, resulting in a decrease in clinical and biological parameters, and a significant improvement in DAS28 ($p=0,042$) with a rate of 22 EULAR responders (91%) and a rate of 15 patients in remission (62%), as well as a good safety.

ملخص

العنوان : توسيليزومات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي: عن تجربة مصلحة أمراض العظام والمفاصل بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس (بصدد 25 حالة) .

من طرف : منال بنسعود

الكلمات الأساسية: التهاب المفاصل الروماتويدي . توسيليزومان . فعالية . تحمل

قد أظهر استخدام توسيليزومات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي كفاءة جيدة، وكذلك تحملا جيدا في التجارب العشوائية، وهذا هو السبب إلى الحاجة لتأكيد هذه النتائج بواسطة الدراسات التي تعتمد على الممارسة اليومية لاسيما في سياق المغربي.

وكان الهدف من دراستنا لتقييم في " الحياة الحقيقية" فعالية وتحمل توسيليزومات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي. و تم تقييم ذلك من قبل دراسة وصفية بأثر رجعي في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي طبقا لمعايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم ACR 1987 على مدى فترة 6 أشهر (أبريل 2010 أكتوبر 2010). وكانت تعطى توسيليزومات بجرعة 8mg للكيلوغرام الواحد كل شهر لمدة 6 أشهر .

ثم إجراء إدخال البيانات باستخدام برنامج Spss 17 ثم التحليل من قبل برنامج t Student لتحديد أهمية التغيرات لمختلف العوامل بعد 6 أشهر.

بينت الدراسة التي قمنا بها كفاءة توسيليزومات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي عند السكان المغربية بحيث لاحظنا انحدار العوامل السريرية والبيولوجية وتحسن $P < 0.001$ DA > 28 مع حالات استجابة تقدر بـ 22 شخصا (91%) و 15 حالة خمود (62%) بينت كذلك تحملا جيدا .

Bibliographie



- [1] **J. Sany**, La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, John Libbey EUROTEXT 1999.
- [2] **Ghita Harifi, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Jacques-Eric Gottenberg, Jean Sibilia**, De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde :le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines, *Revue du Rhumatisme* 77 (2010) S32-S40
- [3] **MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al.** Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-7.
- [4] **Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P.** New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007; 370:1861-74.
- [5] **Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al.** Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010; 42:508-14.
- [6] **Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE.** Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics.* 2011; 63:459-66.
- [7] **Goëb V, Dieude P, Vittecoq O, Mejjad O, Menard JF, Thomas M, et al.** Association between the TNFR2 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1056-62.

- [8] **Goëb V, Dieude P, Daveau R, Thomas-L'otellier M, Jouen F, Hau F, et al.** Contribution of PTPN22 1858T, TNFR2 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1208-12.
- [9] **Plenge RM.** Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Curr Rheumatol Rep*. 2009; 11:351-6.
- [10] **Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L.** Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:49-54.
- [11] **Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al.** Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 70-81.
- [12] **Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW.** Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. 2006; 119 : 503 e1-9.
- [13] **Scott IC, Steer S, Lewis CM, Cope AP.** Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25:447-68.
- [14] **Choy E.** Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 Suppl 5:v3-11.

- [15] **Morel J, Miossec P, Combe B.** Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatologie Orthopédie. 2004; 1: 218-30.
- [16] **Gierut A, Perlman H, Pope RM.** Innate immunity and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2010; 36: 271-96.
- [17] **Goronzy JJ, Weyand CM.** Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis. Trends Immunol. 2001;22:251-5.
- [18] **McInnes IB, Schett G.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365:2205-19.
- [19] **Cooles FA, Isaacs JD.** Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2011;23: 233-40.
- [20] **Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E.** Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med. 2005; 201: 1659-67.
- [21] **Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C.** B cells in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2007; 7: 137-42.
- [22] **Goëb V, Walsh CA, Reece RJ, Emery P, Ponchel F.** Potential role of arthroscopy in the management of inflammatory arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: 429-35.
- [23] **Kim HJ, Berek C.** B cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2000;2:126-31.

- [24] **Goëb V, Thomas-L'Otellier M, Daveau R, Charlionet R, Fardellone P, Le Loet X, et al.** Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: R38.
- [25] **Silverman GJ, Carson DA.** Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5 Suppl 4:S1-6.
- [26] **Duddy ME, Alter A, Bar-Or A.** Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *J Immunol.* 2004; 172: 3422-7.
- [27] **McInnes IB, Schett G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7: 429-42.
- [28] **Hashizume M, Mihara M.** The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2011; 2011:765624.
- [29] **Dayer JM.** The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 Suppl 2:ii3-10.
- [30] **Sabeh F, Fox D, Weiss SJ.** Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol.* 2010;184: 6396-406.
- [31] **Akil M, Amos RS.** ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis. *BMJ.* 1995; 310: 587-90.
- [32] **Braun T, Zwerina J.** Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: 235.

- [33] **Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, et al.** B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007; 109: 3839-48.
- [34] **Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, et al.** Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275:768-75.
- [35] **Trouvin AP, Goëb V.** Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging*. 2010; 5:345-54.
- [36] **David JP, Schett G.** TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11: 135-44.
- [37] **Lee SE, Chung WJ, Kwak HB, Chung CH, Kwack KB, Lee ZH, et al.** Tumor necrosis factor-alpha supports the survival of osteoclasts through the activation of Akt and ERK. *J Biol Chem*. 2001;276: 49343-9.
- [38] **Gabay C.** Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8 (suppl 2):S3.
- [39] **Wong PK, Quinn JM, Sims NA, et al.** Interleukin-6 modulates production T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:158-68.

- [40] **De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al.** Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3551-63.
- [41] **Dayer JM, Choy E.** Therapeutic targets in rheumatoid arthritis : the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2010; 49:15-24.
- [42] **Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al.** IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113:1271-6.
- [43] **Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al.** Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1573-9.
- [44] **Davis MC, Zautra AJ, Younger J, et al.** Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 24-32.
- [45] **Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al.** Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007; 8:942-9.
- [46] **Choy EHS, Panayi GS.** Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16 ©2001 Massachusetts Medical Society.
- [47] **Yoshizaki K et al.** *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20:247-59.

- [48] **Iham Bouaddi, Dalal El Badri, Asmae Hassani, Hanane Bahouque, Hanan Rkain, Fadoua Allali, Najia Hajjaj-Hassouni.** Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum 2012; 19:19-23.
- [49] **Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC.** Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. J Rheumatol 1993;20:1288-96.
- [50] **Bannwarth B.** thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Rev Prat, 2003, 53 : 1819-1826
- [51] **Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al.** COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Reum 2002, 46: 347-356.
- [52] **Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG.** Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis, 2003, 62: 1033- 1037.
- [53] **Berthelot JM, Combe B.** Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Rev Rhum, 2002, 69 : 72-83.
- [54] **Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al.** The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum 2003;48:1513-20.
- [55] **Combe B.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC 2006 ; 14 :220- 20.

- [56] **MacKenzie AH, Scherbel A C.** Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. Antirheumatic drugs. New York: Praeger 1983; 623-45.
- [57] **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-7
- [58] **Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al.** Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 Suppl 2:i2-45.
- [59] **Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al.** Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.*2009; 68:1856-6.
- [60] **Moots RJ, Naisbett-Groet B.** The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51:2252-61.
- [61] **Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM.** Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1108-15.

- [62] **Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al.** Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005;72:222-8.
- [63] **Mircic M, Kavanaugh A.** The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:189-97.
- [64] **Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL.** Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009; 69:609-32.
- [65] **Jones SA et al.** *J Interferon Cytokine Res*. 2005;25:241-53.
- [66] **Scheller J et al.** *Med Microbiol Immunol*. 2006;195:173-83
- [67] **P. Carli, C. Landais, M. Aletti , J.-M. Cournac , E. Poisnel , J.-F.** Paris Mouvement thérapeutique ,Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde, *Current treatment of rheumatoid arthritis*. *Revue de médecine interne* 30 (2009) 1067–1079
- [68] **Burmester G et al.** A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous Tocilizumab versus intravenous Tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–6. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203523.

- [69] **Choy E, Isenberg DA, Garrood T, et al.** Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3143-50.
- [70] **Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1761-9.
- [71] **Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.** Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an adequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19:12-9.
- [72] **Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al.** Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817-29.
- [73] **Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al.** Effect of interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.

- [74] **Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2968-80.
- [75] **Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-23.
- [76] **Jones G, Sebba A, Gu J, et al.** Comparison of Tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:88-96.
- [77] **Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al.** Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381:1541-50.
- [78] **Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al.** Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1162-7.

- [79] **Kremer J, Fleischmann RM, Halland AM, et al.** Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the LITHE study. *Arthritis Rheum* 2008; LB14.
- [80] **An MM, Zou Z, Shen H, et al.** The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:49-59.
- [81] **Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.** Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-years extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1580-4.
- [82] **Smolen J, Beaulieu AD, Dirranian A, et al.** Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase III clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008;58 (Suppl):S784.
- [83] **Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2968-80.
- [84] **European Medicines Agency.** RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf>

- [85] **Van Vollenhoven R, Siri D, Furie R, et al.** Long-term safety and tolerability of tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and mean treatment duration of 2.4 years. *Arthritis Rheum* 2009; 60(Supplement):S731.
- [86] **Omata Y, Nakamura I, Matsui T, et al.** Neutropenia induced by anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl3):582.
- [87] **Genovese M, et al.** *ACR* 2008; Poster 987.
- [88] **Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D.** Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Nov 18. pii: S0049-0172(13)00168-6. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.08.001.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**فعالية وتحمل توسيليزوماب
في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي:**

تجربة مطلة أمراض العظام والمفاصل

بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس (بصدد 25 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : منال بنسعود

المزودة في: 27 أكتوبر 1986 بفرنسا

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب المفاصل الروماتويدي - توسيليزوماب - فعالية - تحمل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد الله المغراوي

أستاذ في أمراض العظام والمفاصل

مشرف

السيد : أحمد بزي

أستاذ في أمراض العظام والمفاصل

السيد : لحسن أشملال

أعضاء

أستاذ في أمراض العظام والمفاصل

السيدة : بشرى أمين

أستاذة في أمراض العظام والمفاصل