

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 328

LES ANTI-INTERLEUKINES 6
EN RHUMATOLOGIE PEDIATRIQUE :
EFFICACITE ET TOLERANCE
EXPERIENCE DE L'HOPITAL D'ENFANT DE RABAT
A PROPOS DE 16 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hayat ZAILACHI
Née le 12 Décembre 1989

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Anti-IL 6 – Arthrite juvénile idiopathique – Efficacité – Tolérance.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie		PRESIDENT
Mme. B. CHKIRATE Professeur de Pédiatrie		RAPPORTEUR
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie	}	JUGES
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badreddine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 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. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
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 Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
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. 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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
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
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignants Militaires



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
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 OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

*Après avoir rendu grâce à ALLAH le tout Puissant,
le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas
et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

Je dédie cette thèse....



***A ces milliers de patients qui, pour une question de distance
ou de retard de soins adéquats ou une question de moyens financiers, n'ont
pu accéder aux soins appropriés et partant, ont payé de leur vie ;
A toutes celles et à tous ceux, arrachés à l'affection de leurs parents,
proches, amis et collaborateurs du fait de cancer ;
Aux orphelins, veuves, veufs et parents des victimes de cancer.***



A ma très chère mère
Mme Fatima Jaghdal

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce
que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de
L'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité.
Que dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.
Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposée
afin d'assurer mon bien être.*



***A mon très cher père
Mr. Mohamed Zailachi***

*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.*

*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 mes chères sœurs

Awatef et Samya et mon adorable nièce Israe

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
d'amour que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie,
de bonheur et de réussite dans votre vie.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



A mes chers frères Adil, Youssef et Yassine

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels
que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et j'espère
que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous...*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.



A ma grand-mère maternelle et mon grand- père paternel

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce
que je ressens Pour vous.*

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour
exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance
et J'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

***A la mémoire de mon grand –père maternel
et de ma grand-mère paternel***

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur
ensemble et de vous exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence,
sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*



A mes cousins et cousines

A mes oncles et mes tantes

A tous les membres de la famille

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont été pour moi un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et de mon affection indéfectible.*

Qu'Allah vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.



A tous mes ami(e)s.

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

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



A tous ceux qui m'aiment et m'estiment

***A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.***

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à
la réalisation de ce travail.***

***À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager
les gens et diminuer leurs souffrances.***

A tous les patients qui me seront confiés

J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir.





Remerciements

A notre maître et Président de thèse

MR A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions pour le grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,
notre profond respect et notre plus grande estime.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Mme B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir
superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs
remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage
de notre profonde et sincère reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Mme F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie.

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.*

*Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités
humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements
et notre éternelle reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Mr A. Gaouzi

Professeur de pédiatrie

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment
accepté de faire partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons
bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles
méritent toute admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux
de notre reconnaissance et admiration.*



LISTE DES ABREVIATIONS :

AJI	: Arthrite juvénile idiopathique.
LED	: Lupus érythémateux disséminé.
AS	: Arthrite systémique.
JSpA	: Spondylarthropathies juvéniles.
TCZ	: tocilizumab.
AAN	: Anticorps anti-nucléaires.
ACR	: American College of rheumatology.
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdiens.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ATCDS	: Antécédents.
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
CHAQ	: Childhood health assessment questionnaire.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale.
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
FAR	: Forces Armées Royales.
CRP	: Proteine C reactive.
Dg	: Diagnostic.
DS	: Déviations standards.
ETT	: Echographie trans-thoracique.
EVA	: Echelle verbale simple.
FR	: Facteur rhumatoïde.

GB	: Globules blancs.
Hb	: Hémoglobine.
HER	: Hôpital d'Enfants de Rabat.
IFX	: Infliximab.
IL	: Interleukine.
ILAR	: International League of Association of Rheumatologists.
IM	: Intra musculaire.
IPP	: Inter phalangienne proximale.
IV	: Intra-veineux.
JPsA	: Rhumatismes psoriasiques juvéniles.
M	: Masculin.
MCP	: Metacarpo-phalangienne.
IIP	: interphalangienne proximale.
MTX	: Méthotrexate.
NFS	: Numération formule sanguine.
Pbo	: Placebo.
PNN	: Polynucléaire neutrophile.
Plq	: Plaquettes.
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu.
RC	: Retard de croissance.
RSP	: Retard staturo-ponderal.
SC	: Sous-cutané.
SG	: Score de Guannini.
TNF	: Tumor necrosis factor.
TRAPS	: Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome
VGM	: Volume globulaire moyen.

VS : Vitesse de sédimentation.
IM insuffisance mitrale.
IT : insuffisance tricuspide.
Ig : immunoglobine.
ADP : adénopathie.
HSM : hépatosplénomégalie.
IDR : intra-dermo réaction.
SAA : serum amyloid A.
HP : hélicobacter pylori.
IHC : insuffisance hépatocellulaire.

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1 : répartition des cas selon l'âge de diagnostic.....	24
Graphique 2 : répartition des malades selon le sexe.	25
Graphique 3 : répartition des malades selon le délai de diagnostic.	26
Graphique 4 : répartition des cas selon la couverture sociale.....	27
Graphique 5 : répartition des malades selon l'origine géographique.	28
Graphique 6 : fréquence des antécédents chez les cas étudiés.....	29
Graphique 7 : répartition des malades selon type de la maladie.	30
Graphique 8 : pourcentage des patients ayant un retard de croissance.....	34
Graphique 9 : pourcentage des patients selon les résultats de la recherche de AAN.....	36
Graphique 10 : pourcentage des patients selon les résultats de la recherche du FR.....	37
Graphique 11 : Score ACR pédiatrique pour les malades de notre série à 3 mois et à 6 mois de traitement.....	46
Graphique 12 : répartition des cas selon l'évolution sous anti-IL6	47
Graphique 13 : répartition des patients selon le type du rhumatisme inflammatoire juvénile en comparaison avec d'autres études.....	58
Graphique 14 : comparaison de la réponse ACR pédi 70 entre le groupe recevant le tocilizumab précocement et celui recevant le traitement tardivement.	78
Graphique 15 : pourcentage des patients avec les réponses ACR à la fin de la phase I (16 semaines).	82
Graphique 16 : sevrage cortisonique dans notre série en comparaison avec d'autres études.	85

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Score ACR pédiatrique pour les malades de notre série à 3 mois et à 6 mois de traitement.	45
Tableau II : l'ensemble des effets indésirables cliniques et biologiques observés chez les patients sous tocilizumab.	49
Tableau III : caractéristiques du traitement par tocilizumab avec efficacité et effets indésirables.	50
Tableau IV : : nombre de patients inclus dans les différentes études.	53
Tableau V : l'âge moyen des patients qui ont reçu le tocilizumab dans certaines séries.	54
Tableau VI : le sexe ratio dans notre série en comparaison avec d'autres travaux (4, 5, 7,8).....	56
Tableau VII : Répartition des patients selon le type de rhumatisme inflammatoire juvénile en comparaison avec d'autres travaux.	57
Tableau VIII : amélioration du syndrome inflammatoire biologique en comparaison avec d'autres études (5).	60
Tableau IX : classification radiologique de Steinbroker	62

LISTE DES COURBES :

Courbe 1 : évolution de la CRP et la VS chez nos patients sous Actemra.....	44
Courbe 2 : évolution du score de Guanini chez nos patients sous Actemra.....	45
Courbe 3 : Evolution de la CRP avant et après traitement par tocilizumab en comparaison avec l'étude de yokota et al. phase III.....	61
Courbe 4 : Evolution de la VS en comparaison avec l'étude de yokota et al.....	61
Courbe 6 : évolution des réponses ACR pédiatriques sous tocilizumab dans l'étude TENDER.	74
Courbe 7 : évolution de la CRP chez les patients sous tocilizumab dans l'étude de Yokota et al.....	76
Courbe 8 : dégression de la corticothérapie chez les patients sous tocilizumab au cours de l'étude de Yokota et al.	76
Courbe 9 : courbe analysant la rémission dans chaque groupe dans l'étude thaïlandaise.....	78

LISTE DES FIGURES :

Figure 2 : organigramme regroupant les deux phases de l'étude TENDER.	74
Figure 1 : organigramme regroupant les 3 phases de l'étude de yokota et al.....	71
Figure 3 : organigramme montrant le déroulement de l'étude CHERICH.....	81



Plan

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
A) MATERIELS D’ETUDE :.....	5
1-Echantillon :.....	5
2- Matériels d’étude :	5
B) METHODES D’ETUDE :.....	5
1- Description de la fiche d’exploitation :.....	6
Résultats	7
A) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	24
1- Fréquence :.....	24
2- Age au moment du diagnostic :	24
3- Sexe :	25
4- Délai de diagnostic :.....	26
5- Niveau socio-économique :.....	27
6- Origine géographique :.....	28
B) ANTECEDENTS :.....	29
C) DONNEES CLINIQUES :.....	30
1- Type de la maladie :.....	30
2- Motif d’hospitalisation :.....	31
3- Atteinte articulaire :.....	31
a-Arthrite :.....	31
b-Déformations articulaires :	32
4- Fièvre :.....	32
5-Atteinte extra-articulaire :.....	32
6-Autres :	33

D) DONNEES PARACLINIQUES :	35
1-Bilan biologique :	35
a-Hémoglobine :	35
b-Globules blancs :	35
c-Plaquettes :	35
d-VS (1ère heure) :	35
e-La CRP :	36
2- Bilan immunologique :	36
a-Anticorps anti-nucléaires (AAN) :	36
b-Facteur rhumatoïde :	37
3- Bilan radiologique :	37
a-Radiographie standard des articulations :	37
b-Radiographie thoracique :	38
c-Echographie des articulations :	38
d-Echographie trans-thoracique :	38
4- Bilan ophtalmologique :	39
5- Etude génétique :	39
E) MODALITES THERAPEUTIQUES :	40
1- Traitements reçus avant l'anti-interleukine 6:	40
a. Traitement médical :	40
b. Traitement chirurgical :	41
c. Rééducation physique :	42
2- Biothérapie :	42
F) DONNEES EVOLUTIVES SOUS BIOTHERAPIE :	44
1- Efficacité :	44
2-Tolérance:	48
DISCUSSION	51
A) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	52

1- Fréquence :.....	52
2- Age:	54
4- Sexe :	55
5- Délai diagnostique :	56
B) DONNEES CLINIQUES :.....	57
1- Type de la maladie :	57
2- Retard de croissance :.....	59
B) DONNEES PARACLINIQUES :.....	60
1- Bilan biologique :.....	60
2- Bilan radiologique :.....	62
C) INDICATIONS, EFFICACITE ET TOLERANCE DE L' ANTI-IL6 :.....	64
1- Indications :	64
2- Efficacité :.....	66
a-Tocilizumab et arthrite systémique :	69
b-Tocilizumab et AJI d'évolution polyarticulaire :	79
c-Tocilizumab et séquelles :	83
d-Tocilizumab et corticothérapie :	84
2- Tolérance :	85
a-Pour l'AJI systémique :	85
b-Pour l'AJI d'évolution polyarthculaire :	88
CONCLUSION	89
RESUMES.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	100



Introduction



Les biothérapies sont des traitements récents qui ont pour cible des molécules impliquées dans la pathogénie des maladies inflammatoires.

On nomme biothérapies toutes les thérapeutiques issues du génie biologique ; Elles recouvrent la thérapie génique, l'enzymothérapie, la thérapie cellulaire (sur cellules souches ou différenciées) ou tissulaire (greffe d'organe) et l'immunothérapie. Ce dernier domaine, connaît une croissance exponentielle ces dernières années, multipliant les niveaux de contrôle de la réponse immune allogénique, auto-immune, allergique, inhibant la croissance tumorale ou l'infection. Les molécules utilisées correspondent pour la plupart à des anticorps monoclonaux produits par des cellules humaines ou humanisées ; élaborées par compréhension des mécanismes physiopathologiques (maladies inflammatoires).

La rhumatologie pédiatrique est une discipline consacrée aux affections inflammatoires aiguës et chroniques aussi bien de l'appareil locomoteur ; dominées par l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), ainsi que les maladies auto immunes, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), la dermatomyosite, la sclérodermie et les vascularites ; et les maladies auto-inflammatoires monogéniques (Fièvre méditerranéenne Familiale) et polygéniques (maladie de Bechet, sarcoïdose infantile) pour lesquelles la biothérapie a connu un succès considérable pour les formes sévères.

Cette véritable révolution thérapeutique, favorisée aussi par une meilleure compréhension du mécanisme des maladies, a changé radicalement le pronostic et la qualité de vie des enfants atteints de rhumatismes inflammatoires.

L'interleukine 6 est une cytokine pro-inflammatoire ; synthétisé par les monocytes ; cellules endothéliales et fibroblastes ; stimulé par IL-1 et TNF α . L'IL-6 est le principal régulateur positif de la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire (CRP, SAA, Fibrinogène). Chez les patients souffrant d'AJI systémique, les taux d'IL-6 sérique sont particulièrement élevés et leurs fluctuations évoluent parallèlement aux pics fébriles quotidiens qui caractérisent cette maladie.

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps humanisé recombinant anti-récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). Son efficacité dans le traitement de l'AJI-S a été prouvée et a même obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2011 pour les enfants de plus de 2 ans.

Notre travail consiste à étudier l'efficacité et la tolérance de l'anti-interleukine 6 chez les enfants pris en charge au sein de l'unité de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat CHU Ibn Sina et à discuter nos résultats à la lumière des données de la littérature concernant ce traitement.



Matériel et méthodes

A) MATERIELS D'ETUDE :

1-Echantillon :

La population d'étude concerne des enfants suivis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) au CHU Ibn Sina : service de pédiatrie + consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr. Chkirate).

L'échantillon d'étude englobe tous les enfants recevant ou ayant reçu l'anti-interleukine 6 depuis sans autorisation de mise sur le marché.

2- Matériels d'étude :

- Registre du service de pédiatrie IV à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.
- Registre de la consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr. Chkirate).
- Dossiers des malades et les observations cliniques bien détaillées des malades.
- Des fiches d'exploitations comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution post thérapeutique.

B) METHODES D'ETUDE :

Enquête descriptive et analytique avec un suivi longitudinal prospectif menée auprès des enfants suivis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), CHU Ibn Sina en se basant sur des fiches d'exploitations comportant toutes les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients.

1- Description de la fiche d'exploitation :

identité	diagnostic	antécédents	manifestations cliniques	paracliniques	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- nom complet</p> <p>- Age</p> <p>- sexe</p> <p>- couverture sociale (Ramediste ; mutualiste...</p> <p>- Origine géo-graphique</p>	<p>- Type de la maladie</p> <p>- Age de diagnostic</p> <p>- Age de début de la maladie</p> <p>- Délai diagnostic (délai entre 1^{er} signe et diagnostic)</p>	<p>- Notion de consanguinité</p> <p>- Cas similaire dans la famille.</p> <p>- Angines à répétition.</p>	<p>- Fièvre.</p> <p>- Atteinte articulaire: douleur ; raideur ; synovite ; déformations.</p> <p>- Siège de l'atteinte articulaire: petites; grosses articulations; atteinte axiale.</p> <p>- Atteinte extra-articulaire : cutané ; ophtalmologique ; cardiaque</p> <p>- Autres : retard de croissance...</p>	<p>- bilan biologique :</p> <p>+ NFS : Hg (VGM; CCMH) ; GB (PNN) ; PLQ.</p> <p>+ CRP, VS.</p> <p>-Bilan immunologique:</p> <p>AAN ; FR.</p> <p>- bilan radiologique :</p> <p>+ radio de poumon.</p> <p>+ radio des articulations.</p> <p>+ Echographie des articulations</p> <p>+ Echographie trans-thoracique.</p> <p>-Autres :</p> <p>+ Bilan ophtalmologique.</p> <p>+ recherche de HLA B 27.</p>	<p>- AINS: type ; dose, durée</p> <p>-corticoïdes:</p> <p>Voie d'administration ; dose ; durée.</p> <p>- immunosuppresseurs:</p> <p>MTX ; cyclosporine A: durée, dose ;</p>	<p>+ Anti-IL6 :</p> <p>âge de début, posologie, durée.</p> <p>+ autre biothérapie:</p> <p>Etanercept : Dose, durée</p> <p>Anakinra : dose, durée</p> <p>Adalimumab: durée ; dose</p>	<p>*Evolution :</p> <p>- sur le plan clinique : persistance ou non des arthrites et de la fièvre ;</p> <p>- sur le plan biologique: évolution des marqueurs de l'inflammation: CRP; VS.</p> <p>- le score de Guanini.</p> <p>*Effets secondaires : à court et à moyen terme ; clinique et biologique.</p> <p>-Dégression des corticoïdes : oui ou non.</p> <p>-sevrage cortisonique : oui ou non.</p> <p>- rémission obtenue selon les critères de AM Prieur : oui ou non.</p> <p>-Amélioration.</p>



Résultats

Observation n° 1 :

identité	diagnostic	ATCD	Manifestations cliniques	paracliniques	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- A.R</p> <p>- 14 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- ramediste</p> <p>- zagoura</p>	<p>-Arthrite systémique sévère</p> <p>- âge de début maladie : 4 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 7 ans</p> <p>- délai diagnostic : 3 ans</p>	<p>- Consanguinité 2^{ème} degré</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>- fièvre</p> <p>- Arthrites des grosses articulations</p> <p>- frottement péricardique</p> <p>- Retard staturo-pondéral à -2 DS</p> <p>-faciès cushinoïde.</p>	<p>VS = 40 mm</p> <p>CRP =51 mg/l</p> <p>Hg = 10.1g/dl</p> <p>GB = 14050</p> <p>Plq = 368000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>ETT= péricardite de moyenne abondance</p>	<p>-corticothérapie: VO (20mg/jr) et bolus</p> <p>- MTX = reçu pdt 3 ans ; dose de 10mg/sem au début ensuite 25mg/sem.</p>	<p>- tocilizumab : débuté en 09/2014 pendant 4 mois puis arrêté pour problème de disponibilité puis repris en 11/2015 à la dose de 400mg/15jrs.</p>	<p>Efficacité : Pas d'arthrite ; pas de fièvre ; CRP =0.3 mg/l</p> <p><u>Score de Guanini</u> à 3mois = 70%</p> <p>Tolérance : Thrombopénie à 15000 réversible (plq=222000).</p> <p>-sevré de corticoïdes.</p> <p>⇒ Patient en rémission.</p> <p>Recul : 1an 7 mois.</p>

Observations n°2 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- A.O</p> <p>- 07 ans</p> <p>- féminin</p> <p>- ramediste</p> <p>- rachidia</p>	<p>Arthrite systémique</p> <p>- âge de début de la maladie: 3ans</p> <p>- âge de diagnostic : 4 ans et demi</p> <p>- délai diagnostic : 18 mois</p>	<p>-pas de consanguinité</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>- fièvre</p> <p>- arthrite des grosses et petites articulations</p> <p>- souffle systolique</p>	<p>VS = 61 mm</p> <p>CRP =26.4 mg/l</p> <p>Hg = 5.2 g/dl VGM=59,4 TCMH=16,8</p> <p>GB = 6010</p> <p>Plq = 409000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>ETT= cardio-myopathie dilatée des 2 ventricules en rapport avec l'anémie, IM minime, IT légère.</p> <p>Examen ophtalmologique : RAS</p>	<p>-volarène : 50mg/jr</p> <p>-MTX : 25mg/sem pendant 18 mois</p>	<p>-Etanercept : pdt 3 mois Pas d'amélioration.</p> <p>- tocilizumab : Début le 25/11/2015 Dose : 200mg/sem</p>	<p>Efficacité :</p> <p>*Sous tocilizumab : bonne amélioration au début avec CRP< 0.2 mg/l, Score de Guanini à 3 mois70%. Ensuite apparition de nouvelles poussées <u>nécessitant de débiter une autre molécule</u> avec bonne évolution.</p> <p>-tolérance sous Actemra: Thrombopénie à 105000 réversible (plq=154000)</p> <p>Pneumopathie.</p> <p>Gastrite antrale à HP</p> <p>Recul : 8mois</p>

Observation n°3 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- A.K</p> <p>- 13 ans</p> <p>- féminin</p> <p>- ramediste</p> <p>- Kénitra</p>	<p>-Polyarthrite séropositive résistante.</p> <p>- âge de début de la maladie : 10 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 11 ans</p> <p>- délai diagnostic : 1 an</p>	<p>- pas de consanguinité</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>- pas de fièvre</p> <p>- Arthrite des grosses et petites articulations</p>	<p>VS = 30 mm</p> <p>CRP = 17.6 mg/l</p> <p>Hg = 10.2g/dl</p> <p>GB = 5300</p> <p>Plq = 249000</p> <p>AAN = (+)</p> <p>FR = (+)</p> <p>Rx poignets et chevilles : RAS</p> <p>Echo poignets et chevilles : ténosynovite des poignets et pied gauche.</p> <p>Examen ophtalmo : RAS.</p>	<p>-AINS : pdt 1 an</p> <p>*Voltarène 75mg/jr</p> <p>*puis Di-indo 3mg/kg/jr</p>	<p>-Etanercept : 25mg/sem début 10/2015 pdt 6mois</p> <p>Sans amélioration</p> <p>-tocilizumab :</p> <p>Début 22/03/2016</p> <p>Dose : 200mg/15jrs</p>	<p>Efficacité :</p> <p>Pas d'arthrite, pas de fièvre ; douleur a la mobilisation.</p> <p><u>Score de Guanini à 3 mois</u> : 70%.</p> <p>Toujours en amélioration.</p> <p>Tolérance :</p> <p>Pas d'incidents.</p> <p>⇒ Enfant en rémission</p> <p>Recul : 7 mois.</p>

Observation n°4 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- B.K</p> <p>- 19 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- non ramediste, non mutualiste</p> <p>- salé</p>	<p>- spondylarthropathie juvénile</p> <p>- âge de début de la maladie : 8 ans</p> <p>- Age de diagnostic : 13 ans</p> <p>- délai diagnostic : 5 ans</p>	<p>- Consanguinité 1^{ère} degré</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>- arthralgies touchant les genoux + les hanches avec raideur articulaire</p> <p>-marche dandinante</p> <p>-amyotrophie</p>	<p>VS = 80 mm</p> <p>CRP =136 mg/l</p> <p>Hg = 12.6g/dl</p> <p>GB = 8090</p> <p>Plq = 302000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>HLA B27= (+)</p> <p>- Rx bassin : sacro- iléite stade 4.</p> <p>-Examen ophtalmo : RAS</p>	<p>- DI-Indo 100mg/jr: arrêt et reprise pendant 4ans.</p> <p>- salazopyrine: 2g/jr pdt 4 ans.</p>	<p>- tocilizumab : Début: 28/10/2015 Dose: 400mg/15jr</p> <p>Ensuite adressé à l'hôpital EL Ayachi pour le suivi du traitement dans un service de rhumatologie adulte vu son âge</p>	<p>Efficacité : <u>Score de Guanini</u> : à 3 mois 70%</p> <p>Tolérance : Pas d'effets secondaires.</p> <p>Patient en rémission.</p> <p>Recul : 16 mois.</p>

Observation n°5 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>-B.Z</p> <p>- 11 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- mutualiste: CNOPS.</p> <p>- Salé</p>	<p>-Arthrite systémique</p> <p>- âge de début de la maladie: 3 ans</p> <p>-Age de diagnostic : 4 ans</p> <p>- délai diagnostic : 1 an</p>	<p>- pas de consanguinité</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>- fièvre.</p> <p>- arthrite des grosses articulations</p> <p>- retard staturo-pondéral à 3DS</p>	<p>VS = 95 mm</p> <p>CRP =157 mg/l</p> <p>Fibrinogène= 3.34</p> <p>Hg = 11.3g/dl</p> <p>GB = 15500</p> <p>Plq = 331000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>Rx des articulations: stade 1 de Steinbroker.</p>	<p>- Corticothérapie par VO: 20mg/jr pdt 3ans</p> <p>- MTX : 15mg/sem pdt 2ans.</p> <p>- Cyclosporine pdt 6mois.</p>	<p>-Etanercept (Embrel): début en 2012</p> <p>Dose : 25mg/sem pdt 6mois. Sans amélioration</p> <p>-tocilizumab : Début : en 2013 Dose : 200mg/15jr.</p>	<p>Efficacité : Pas de fièvre, pas d'arthrite, VS=12</p> <p><u>Score de Guanini</u> à 3 mois : 70%</p> <p>Tolérance : Pas d'effets indésirables.</p> <p>Sevrage cortisonique : oui.</p> <p>⇒ Patient en rémission.</p> <p>Recul : 3 ans.</p>

Observation n°6 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<ul style="list-style-type: none"> - B.F - 10 ans - féminin - mutualiste: CNOPS - Taroudant 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite systémique Sévère - âge de début de la maladie : 4 ans - âge de diagnostic : 4 ans et demi - délai diagnostic : 6mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Consanguinité 1^{ère} degré - Pas de cas similaire dans la famille 	<ul style="list-style-type: none"> - fièvre - arthrite des grosses articulations -retard statural à -2DS. -faciès cushinoïde. 	<ul style="list-style-type: none"> VS = 25/65 mm CRP =55 mg/l Fibrinogène= 4.6 Hg = 12.6g/dl GB = 19000 Plq = 478000 ETT= épanchement péricardique+ hypertrophie des cavités cardiaques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticothérapie : début en 2011 par VO et bolus lors des poussées - MTX : débuté en 10/2012 pdt 3ans 	<ul style="list-style-type: none"> -tocilizumab : Début en 01/2016 Dose : 400mg/15jr 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité : Pas d'arthrite, pas de fièvre, <u>Score de Guanini</u> à 3 mois = 90%. Tolérance : Pas d'incidents. Sevré de la Corticothérapie ⇒ Patiente en rémission. Recul : 12 mois.

Observation n°7 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- B.A</p> <p>- 21 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- mutualiste : CNSS</p> <p>- Berchid</p>	<p>-polyarthrite séronégative Sévère</p> <p>- âge de début de la maladie: 09 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 15 ans</p> <p>- délai diagnostic : 7 ans</p>	<p>- pas de consanguinité</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>-fièvre</p> <p>- arthrite des grosses et petites articulations avec bassin.</p> <p>- Flessum des 2 genoux.</p> <p>- retard staturo-pondéral à > - 4DS.</p>	<p>VS = 102/130 mm</p> <p>CRP =24 mg/l</p> <p>Hg = 8 g/dl</p> <p>GB = 9800</p> <p>Plq = 598000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>- Rx bassin : ostéonécrose de la tête fémorale bilatérale+ coxite stade 4 de Steinbroker.</p> <p>- âge osseux : 14ans Age chronologique= 17 ans et 4 mois.</p>	<p>- Xénid 50mg/jour</p> <p>-</p> <p>Corticothérapie : Par VO : 30mg/jr En bolus</p> <p>- Ciclosporine : 75mg/jr</p> <p>-prothèse totale des 2 hanches.</p>	<p>-Etanercep: pendant 6 mois.</p> <p>- adalumimab: pendant 6 mois.</p> <p>- tocilizumab début 08/2012 pendant 6 mois.</p>	<p>Efficacité : L'Actemra a permis une rémission qui a duré 1 an puis les poussées ont réapparu sous traitement; recours à autre molécule qui a pu contrôler la maladie.</p> <p>Tolérance : Pas d'effets indésirables notés.</p> <p>Amélioration mais difficultés de rémission sous tocilizumab.</p> <p>Recul : 4 ans.</p>

Observation n°8 :

Identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- C.G.</p> <p>- 15 ans</p> <p>- féminin</p> <p>- ramediste</p> <p>- sidi slimane.</p>	<p>-Arthrite systémique sévère</p> <p>- âge de début de la maladie : 2 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 3 ans</p> <p>- délai diagnostic : 1 an</p>	<p>- pas de notin de Consanguinité</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>-fièvre</p> <p>-arthrite des grosses articulations</p>	<p>VS = 32</p> <p>CRP =19.4</p> <p>Hg =11.2</p> <p>GB =8520</p> <p>Plq =392000</p> <p>AAN =(-)</p> <p>FR = (-)</p>	<p>- corticoïdes : pendant 10 ans avec difficultés de sevrage.</p> <p>- Méthotrexate : pendant 1 an</p>	<p>tocilizumab :</p> <p>débuté en octobre 2015</p> <p>Dose de 400mg/15jr</p>	<p>Efficacité :</p> <p><u>Score de Guanini :</u></p> <p>A 3 mois 70%</p> <p>Pas de fièvre, pas d'arthrite, VS=2, CRP=3.</p> <p>A 6 mois 90%</p> <p>Tolérance :</p> <p>Pas d'incidents.</p> <p>Sevrage cortisonique : oui</p> <p>⇒ Enfant en rémission.</p> <p>Recul : 15 mois.</p>

Observation n°9 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- F.R</p> <p>- 9 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- ramediste</p> <p>- ksar el kebir</p>	<p>-Arthrite systémique sévère</p> <p>- âge de début de la maladie : 4 ans</p> <p>-âge de diagnostic : 5 ans</p> <p>- délai diagnostic : 1 an</p>	<p>- AAR et amygdalectomie</p> <p>-pas de Consanguinité familiale.</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>-fièvre hectique</p> <p>- arthrite des petites et grosses articulations.</p> <p>- flessum du genou.</p> <p>- frottement péricardique</p>	<p>VS = 92 mm</p> <p>CRP =89 mg/l</p> <p>Hg = 9.9g/dl</p> <p>GB = 20600</p> <p>Plq = 530900</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>ETT= épanchement péricardique en 2012 En 2015 ETT normale.</p> <p>Examen ophtalmologique : début d'une cataracte sous capsulaire postérieur.</p>	<p>-AINS : voltarène 50mg/jour</p> <p>-corticoïdes : VO: 40mg/jr Bolus.</p> <p>-méthotrexate : 12.5 mg/sem pendant 1 an</p>	<p>tocilizumab :</p> <p>-Reçu en 09/2013 200mg/15jr</p> <p>-puis repris en 03/2014 400mg/15jr</p>	<p>Efficacité : Bonne évolution <u>score de Guanini</u> à 3 mois 70% A 6 mois et 12 mois : 90%</p> <p>Tolérance : Pas d'effets secondaires notés.</p> <p>Sevrage cortisonique : oui</p> <p>⇒ Patient en rémission.</p> <p>Recul : 3 ans</p>

Observation n°10 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
- E.A - 08 ans - masculin - ramediste - sidi yahya	-Arthrite systémique Sévère - âge de début de la maladie : 4 ans - âge de diagnostic : 4 ans et demi - délai diagnostic : 6 mois	- Consanguinité 1 ^{er} degré - Pas de cas similaire dans la famille	-fièvre -arthrite des petites et grosses articulations.	fibrinogène =4.8mm CRP =115 mg/l Hg = 8 g/dl GB = 12600 Plq = 764000 AAN = (-) FR = (-) ETT= IT minime.	- Corticoides : VO 2mg/kg/jour pendant 2 ans Bolus Avec difficultés de dégression. - Méthotrexate : 15mg/sem pendant 1 an.	tocilizumab : Débuté le 14/12/2015 à la dose de 200mg/15jr.	Efficacité : pas de fièvre ; pas d'arthrites ; VS=3, CRP<0.2 <u>Score de Guanini</u> : à 3 mois= 50% A 6 mois= 70% Tolérance : Le patient a présenté un prurit généralisé après la perfusion de la 4 ^{ème} dose d'Actemra réversible après l'injection d'anti-histaminique. Corticoïde en dégression 10/5 ⇨mélioration continue. Recul : 10mois.

Observation n°11 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>-E.M</p> <p>- 13 ans</p> <p>- féminin</p> <p>- ramediste</p> <p>- de sidi kacem</p>	<p>-Arthrite systémique</p> <p>- âge de début de la maladie : 4 ans</p> <p>-âge de diagnostic : 9 ans</p> <p>- délai diagnostic : 5 ans</p>	<p>- pas de Consanguinité familiale</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>-Fièvre</p> <p>-Arthrite touchant les grosses et petites articulations.</p> <p>-retard de croissance staturo-pondéral à -4DS</p>	<p>VS = 60/85 mm</p> <p>CRP =272 mg/l</p> <p>Hg = 13,5g/dl</p> <p>GB = 42530</p> <p>Plq = 404000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>ETT= normale</p>	<p>-Corticoïdes: Bolus, VO : 20mg/jours.</p> <p>-Méthotrexate : 20mg/semaine.</p>	<p>-tocilizumab :</p> <p>Débuté le 23/06/2014 pdt 6 mois</p> <p>Puis repris en avril 2016.</p> <p>Dose 200 mg/15jr</p>	<p>Efficacité :</p> <p>Bonne évolution</p> <p>Avec dégression de corticoïdes.</p> <p><u>Score de Guanini</u> à 6 mois = 70%</p> <p>Tolérance : après 1 an de traitement par tocilizumab</p> <p>En avril 2017 la patiente a fait une hépatite A sévère ensuite décédée dans un tableau d'IHC.</p> <p>Recul : 3 ans</p>

Observation n° 12 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>-J.S</p> <p>- 14 ans</p> <p>- féminin</p> <p>- ramediste</p> <p>- de salé</p>	<p>-Arthrite systémique</p> <p>- âge de début de la maladie : 4 ans.</p> <p>-âge de diagnostic : 7 ans</p> <p>- délai diagnostic : 3 ans</p>	<p>-pas de Consanguinité familiale.</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille.</p>	<p>-fièvre.</p> <p>-arthrite des petites et grosses articulations.</p> <p>-flessum des 2 coudes.</p> <p>-faciès cushinoïde.</p>	<p>VS = 58/100 mm</p> <p>CRP =148 mg/l</p> <p>Hg = 9.7g/dl</p> <p>GB = 18440</p> <p>Plq = 566000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>Rx standard des articulations : stade III de Steinbrocker.</p> <p>Examen ophtalmologique : Cataracte débutante.</p>	<p>-Diclofenac : 50mg/jr</p> <p>-Corticoïdes : VO 20mg/jr</p> <p>-Méthotrexate : 10mg/semaine en association avec :</p> <p>Cyclosporine : 50mg/jr pendant 2 ans.</p>	<p>- tocilizumab : En 08/2012 Arrêté par les parents pour non disponibilité du traitement</p> <p>Repris en 11/2015 Dose de 200mg/15jr</p>	<p>Efficacité</p> <p>Amélioration partielle avec <u>Score de Guanini</u>: à 3 mois=50% A 6 mois et 9 mois= 50%.</p> <p>En mai 2016 réapparition du syndrome inflammatoire ⇨ Switché par autre molécule avec bonne évolution.</p> <p>Tolérance :</p> <p>Après la perfusion d'Actemra la patiente a présenté: un malaise, tachycardie, œdème du visage, rash cutané réversible après prolongation de la durée de perfusion.</p> <p>Recul : 18 mois.</p>

Observation n°13 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
- M.W - 15 ans - masculin - ramediste - Nador	-polyarthrite séronégative - âge de début de la maladie : 2 ans - âge de diagnostic : 10 ans - délai diagnostic : 8 ans	-pas de Consanguinité familiale . - Pas de cas similaire dans la famille	-fièvre. -arthrite des petites et grosses articulations. -souffle systolique au foyer mitral.	VS = 50/88 mm CRP =95 mg/l Hg = 13.8 g/dl GB = 8330 Plq = 279000 AAN = (-) FR = (-) ETT= normale.	-AINS : *Di-indo Puis *diclofenac -corticoïdes : Pendant 2 ans. Méthotrexate : pendant 1 an	tocilizumab : Début : 23/10/15 Dose : 400mg/15jr	Efficacité : Bonne évolution : pas de fièvre, pas d'arthrite. <u>Score de Guanini</u> : à 6 mois 90%. Tolérance : Pas d'incidents notés Sevrage cortisonique : oui ⇒ Patient en rémission. Recul : 17 mois.

Observation n°14 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>-S.MY</p> <p>- 12 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- CNSS</p> <p>- de salé</p>	<p>-Arthrite systémique Sévère</p> <p>- âge de début de la maladie : 9 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 9ans et demi</p> <p>- délai diagnostic : 6mois.</p>	<p>-pas de Consanguinité familiale.</p> <p>- Pas de cas similaire dans la famille</p>	<p>-fièvre.</p> <p>-arthrite des grosses et petites articulations.</p> <p>-faciès cushinoïde.</p> <p>- retard staturo-pondéral à -3DS</p>	<p>VS = 132 mm</p> <p>CRP =142 mg/l</p> <p>Fibrinogène=6.6</p> <p>Hg = 8,8g/dl</p> <p>GB = 19500</p> <p>Plq = 181000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>Anti-DNA (-)</p> <p>Rx des articulations : normale</p> <p>ETT= 10/2014: péricardite minime 10/2015 : normale</p>	<p>-salicylés 80mg/kg/jr</p> <p>-AINS : difal 3mg/kg/jr</p> <p>-corticoïdes : en bolus et relais VO 1mg/kg/ jour.</p> <p>-méthotrexate: pendant 6 mois.</p>	<p>-tocilizumab :</p> <p>Début : 23/01/2016</p> <p>Dose : 200mg/15jours.</p> <p>Efficacité : Bonne évolution : pas d'arthrite, pas de fièvre ;</p> <p><u>Score de Guanini à 3 mois= 70%.</u></p> <p>Tolérance : Aucun effet secondaire n'a été détecté.</p> <p>Corticoïdes en dégression.</p> <p>⇒Amélioration.</p> <p>Recul : 15 mois.</p>

Observation n°15 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
<p>- L.A</p> <p>- 09 ans</p> <p>- masculin</p> <p>- mutualiste des FAR</p> <p>- de rabat</p>	<p>-Arthrite systémique Sévère</p> <p>- âge de début de la maladie: 2 ans</p> <p>- âge de diagnostic : 3ans</p> <p>- délai diagnostic : 1 an</p>	<p>-Consanguinité 1^{er} degré</p> <p>- cas similaire dans la famille : sœur ayant arthrite systémique sous biothérapie.</p>	<p>-fièvre</p> <p>-arthrites des petites et grosses articulations.</p> <p>-genou valgum bilatéral.</p> <p>-retard staturo-pondéral (-3DS).</p>	<p>VS = 96 mm</p> <p>CRP =106 mg/l</p> <p>Hg = 9,4g/dl</p> <p>GB = 20700</p> <p>Plq = 549000</p> <p>AAN = (-)</p> <p>FR = (-)</p> <p>Rx standard des articulations : stade 2 de Steinbroker.</p>	<p>-Diclofenac: 25 mg/j</p> <p>-Corticoids: VO 10 mg/j + Coticoides en bolus</p> <p>-MTX: 6mg/sem Début : 17/06/2010</p>	<p>Tocilizumab (Actemra) :</p> <p>200 mg /15j Pendant 6 mois</p> <p>Début: 01/01/2013</p>	<p>Sous Actemra :</p> <p>Efficacité : Rechute après arrêt Fièvre=0 Arthrite=+ VS=52/1H</p> <p>Score de Guanini : 30% à 6 mois</p> <p>→ Nécessité de switcher par autre molécule de biothérapie avec Bonne évolution SG 90%</p> <p>Tolérance sous tocilizumab: Surdosage à l'hôpital militaire : Epistaxis, Gingivorragie</p> <p>Recul : 9 mois</p>

Observation n°16 :

identité	diagnostic	ATCD	clinique	paraclinique	Traitement antérieur à la biothérapie	biothérapie	Evolution sous anti-IL6
- B.A - 18 ans - masculin - CNOPS - Meknes	-Arthrite systémique sévère - âge de début de la maladie : 4 ans - âge de diagnostic : 5 ans. - délai diagnostic : 1 an	-pas de Consanguinité familiale. - Pas de cas similaire dans la famille	-Arthrites des grosses articulations -Fièvre -Rash cutané au moment de pic fébrile -Retard de croissance : -4DS	VS = 115 mm CRP =152 mg/l Hg = 10 g/dl GB = 19521 Plq = 496000 AAN = (-) FR = (-) Rx standard des articulations : stade I de Steinbrocker.	-Prednisone: 15mg/j + Corticoïdes en bolus -MTX : 15mg/ /sem Pendant 6mois -Cyclosporine A : 50mg/jr pendant 6mois	-Etanercept (enbrel) seule molécule disponible 25 mg/sem pendant 13 mois débuté en 2010 → pas d'amélioration, SG 10%. - Tocilizumab (Actemra) 200 mg /15j En 2012	Efficacité : Amélioration partielle : Pas de fièvre, Arthrite:+ Score de Guanini : 50% Reprise des poussées ayant nécessité de switcher par autre molécule de biothérapie bonne évolution SG 70%. → Recul : 1 an.

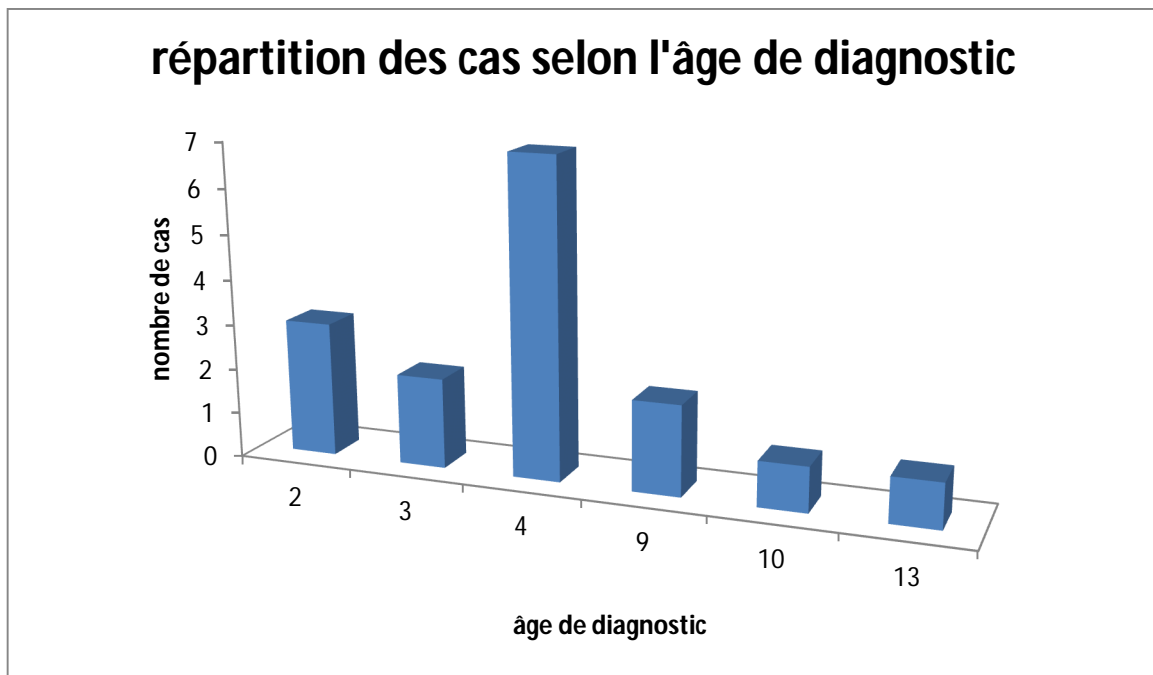
A) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1- Fréquence :

560 cas d'arthrites juvéniles idiopathiques sont suivis et pris en charge dans notre formation ; seul 63 cas ont pu bénéficier d'un traitement par biothérapie (soit 11.25%) ; dont 16 ont reçu le tocilizumab (soit 2.8%).

2- Age au moment du diagnostic :

L'âge moyen de diagnostic est de 5.02 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 13 ans.

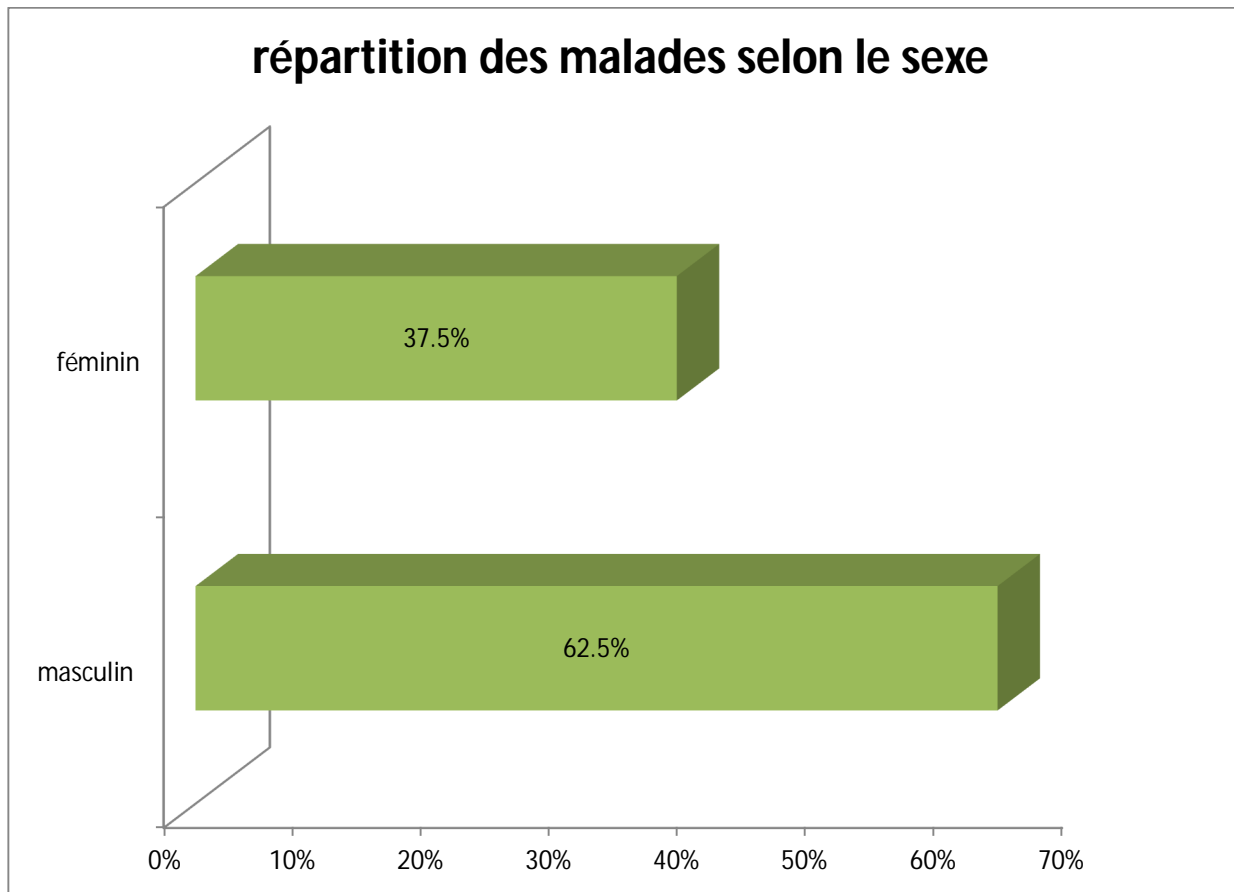


Graphique 1 : répartition des cas selon l'âge de diagnostic.

On note un pic de malades dont le diagnostic est fait à l'âge de 4 ans.

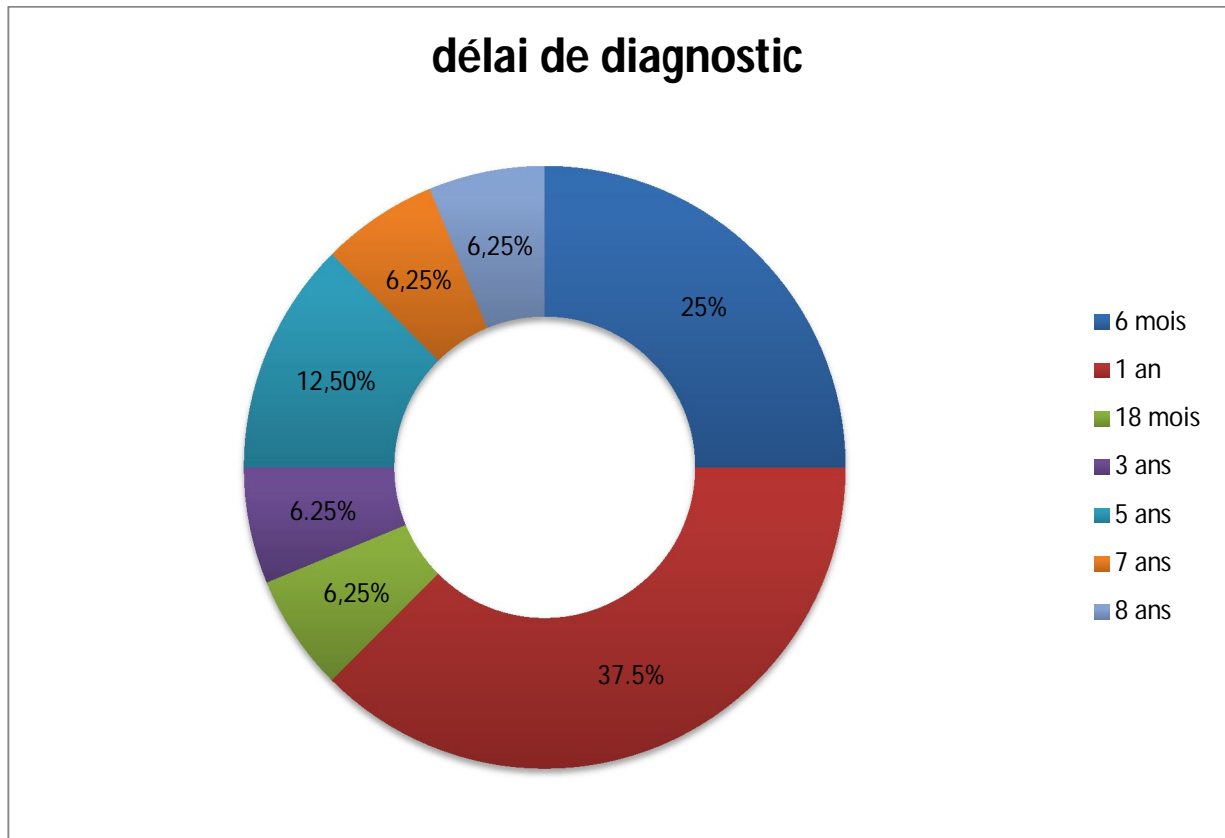
3- Sexe :

Dans notre série ; 10 cas (soit 62.5%) sont de sexe masculin et 6 cas (soit 37.5%) de sexe féminin avec un sexe ratio de 1.6 en faveur des garçons.



Graphique 2 : répartition des malades selon le sexe.

4- Délai de diagnostic :

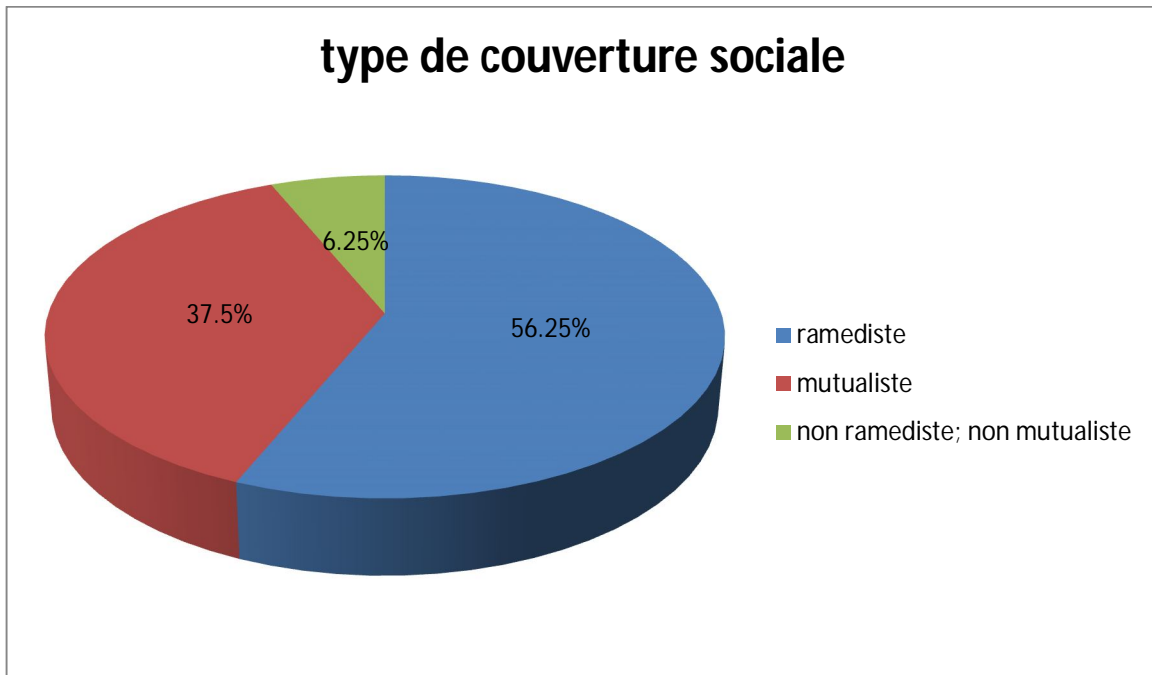


Graphique 3 : répartition des malades selon le délai de diagnostic.

- Le délai de diagnostic après l'apparition des premiers signes de la maladie varie entre 6 mois et 8 ans avec une moyenne de 2.3 ans.
- Le diagnostic est fait 1 an après l'apparition des premiers signes de la maladie chez 6 patients dans notre étude.
- Il y avait un retard diagnostique très important (3ans, 5 ans, 7ans et 8 ans) chez 5 malades.

5- Niveau socio-économique :

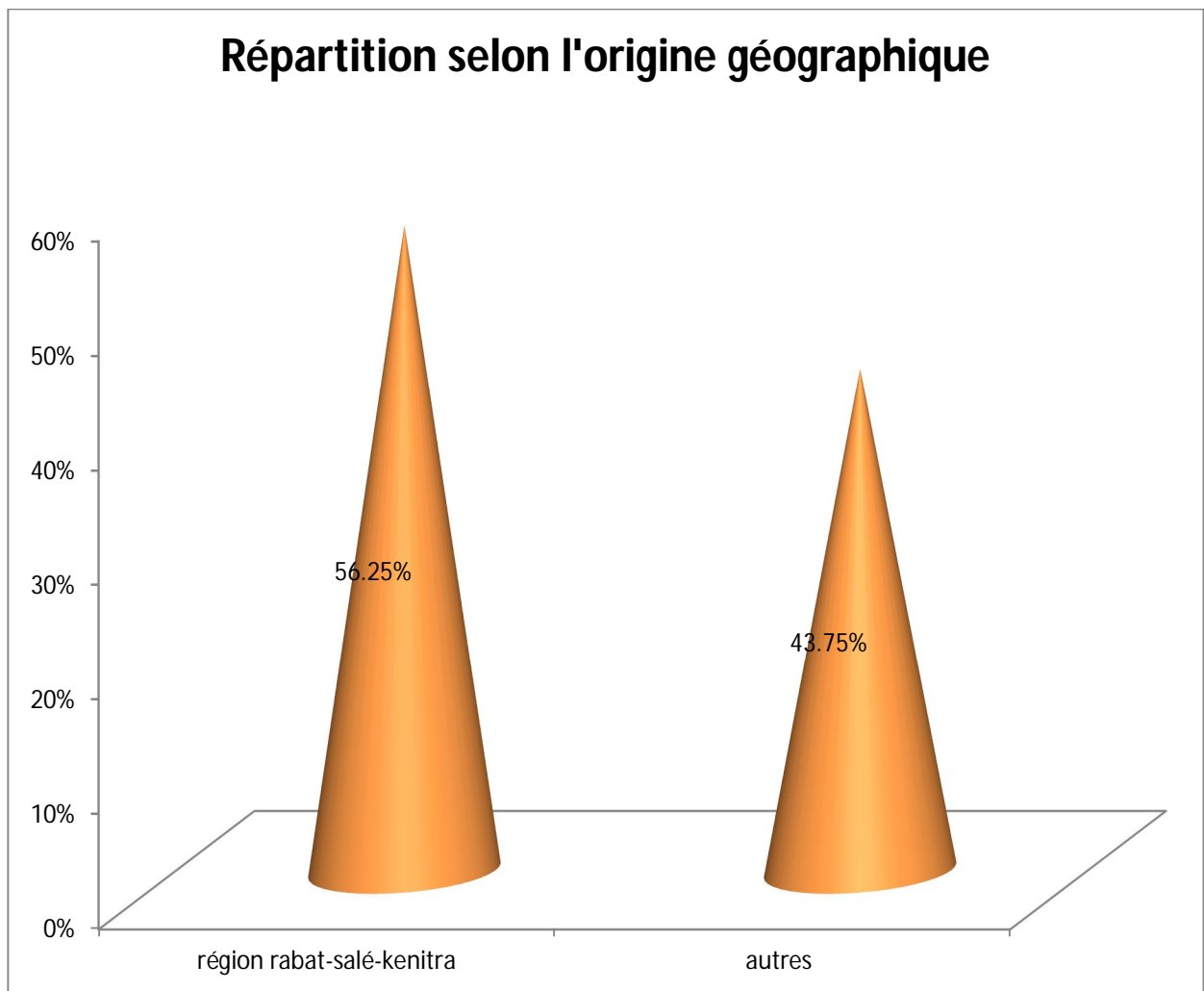
La majorité de nos malades sont de bas niveau socio-économique ; 9 malades sur 16 sont ramedistes (soit 56.25%) ; 6 mutualistes (soit 37.5%) (3 CNOPS ; 2 CNSS ; 1 FAR) ; et 1 non mutualiste non ramediste.



Graphique4 : répartition des cas selon la couverture sociale.

6- Origine géographique :

9 patients de notre série (soit 56.25%) font partie de la région Rabat-Salé-Kenitra. Les autres sont de différentes autres régions (Meknès; ksar el kebir ; nador ; berchid ; taroudant ; rachidia ; zagoura).



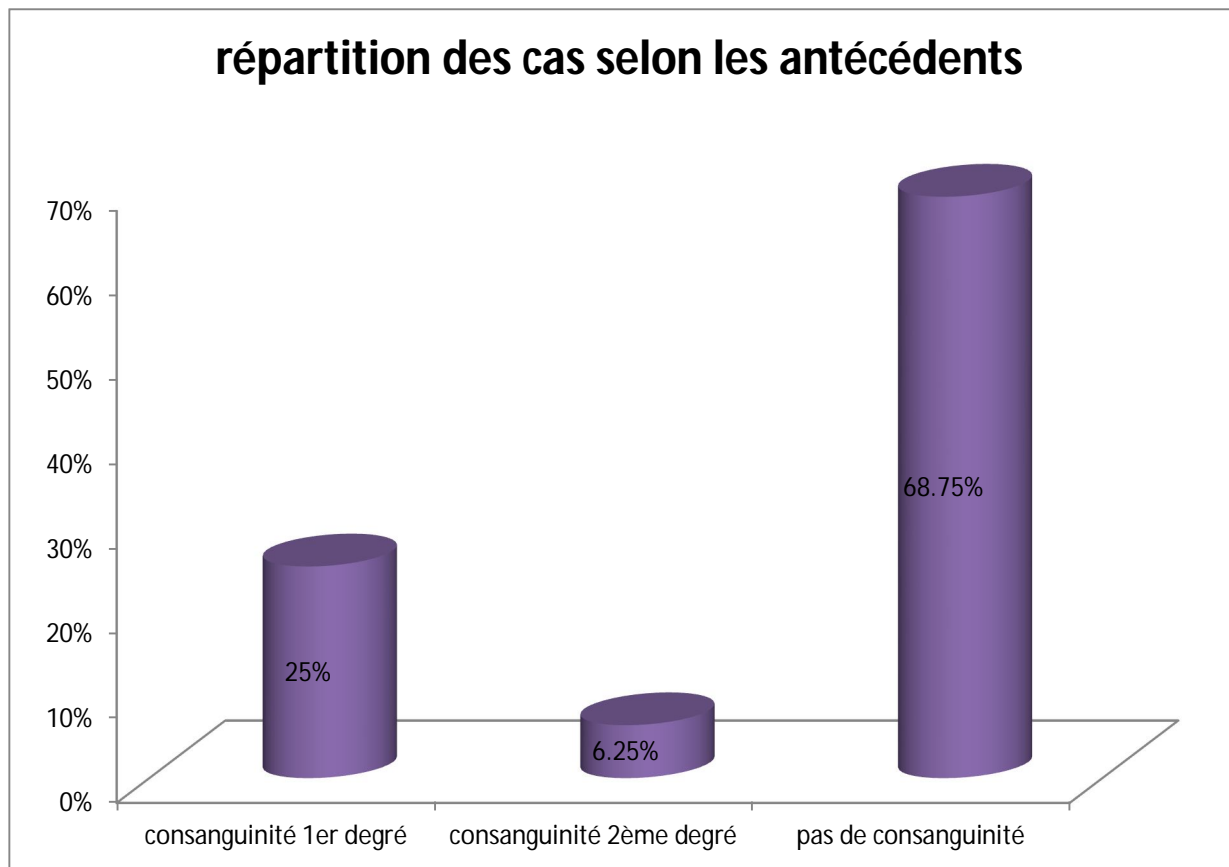
Graphique 5 : répartition des malades selon l'origine géographique.

B) ANTECEDENTS :

En ce qui concerne les antécédents ; dans notre série ; on trouve une notion de consanguinité des parents de premier degré chez 4 enfants (soit 25%) ; et une consanguinité de 2^{ème} degré chez un seul cas (soit 6.25%).

On a noté également un cas similaire dans la famille d'un enfant de notre série ; sœur ayant une AS.

Chez un seul patient atteint d'arthrite systémique, on a noté la notion d'angines à répétition.



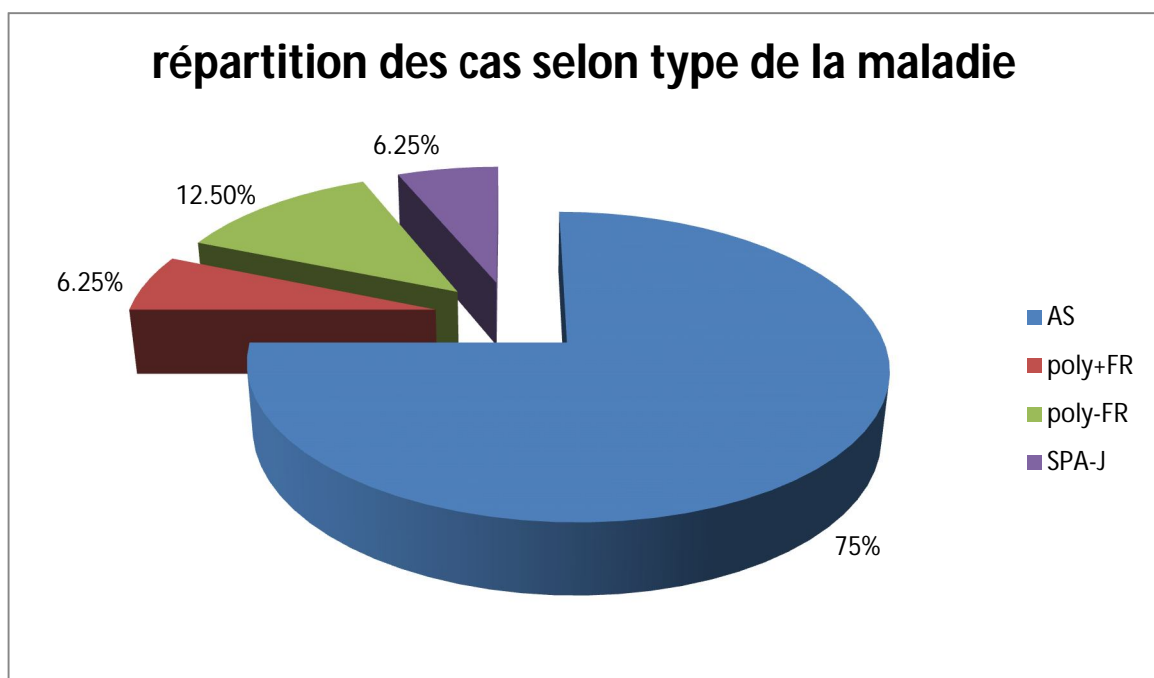
Graphique 6 : fréquence des antécédents chez les cas étudiés.

C) DONNEES CLINIQUES :

1- Type de la maladie :

Les cas de notre série d'étude sont répartis de la manière suivante :

- ✓ 12 cas sont atteints d'une arthrite systémique.
- ✓ 1 cas atteint de polyarthrite avec facteur rhumatoïde.
- ✓ 2 cas atteints de polyarthrite sans facteur rhumatoïde.
- ✓ 1 cas atteint de spondylarthropathie juvénile.



Graphique 7 : répartition des malades selon le type de la maladie.

- La majorité des cas (81.25%) traités par tocilizumab sont atteints d'arthrite systémique.

2- Motif d'hospitalisation :

15 cas sur 16 ont été hospitalisés pour polyarthralgies de type inflammatoire, dont un était diagnostiqué initialement comme RAA. Une impotence fonctionnelle a été observée chez un malade motivant une hospitalisation en service de neurologie ce qui était à l'origine d'un retard diagnostic important (SPA juvénile).

3- Atteinte articulaire :

a- Arthrite :

Retrouvée chez tous les patients ; sous formes d'arthrites touchant les petites et/ou les grosses articulations ; on distingue :

- Une atteinte articulaire périphérique touchant les articulations des membres :
 - **Grosses articulations** : les articulations touchées dans notre série étaient essentiellement : les genoux ; les chevilles ; les coudes et les poignets.
 - Dans notre étude l'atteinte des grosses articulations a été observée chez tous les patients (soit 100%).
 - **Petites articulations** : L'atteinte articulaire dans notre série a touché les petites articulations (MCP et IPP) chez 62.50% des cas (10 patients).
- L'atteinte articulaire axiale : touchant essentiellement le bassin ; a été notée chez 2 patients (soit 12.50%) un atteint d'arthrite systémique et un ayant une spondylarthropathie juvénile.

b- Déformations articulaires :

Une déformation articulaire a été notée chez 4 de nos patients (25%) atteints d'arthrite systémique :

- Un flessum des genoux chez 2 patients.
- Un flessum des 2 coudes chez un seul patient.
- Un genou valgum bilatéral chez un seul patient.

4- Fièvre :

La fièvre a été observée chez 14 malades de notre série (soit 87.5%); les 2 cas sans fièvre étaient des cas de spondylarthropathie juvénile et de polyarthrite avec FR.

5-Atteinte extra-articulaire :

Atteinte cardiaque :

- L'atteinte cardiaque a été notée chez 7 patients sur 16 (soit 43.75%) ;
- Le type d'atteinte cardiaque variait entre péricardite de petite abondance (3 patients) et de moyenne abondance (1 patient) ; hypertrophie des cavités cardiaques ; cardiomyopathie dilatée des ventricules ; IT minime ; IM légère.
- Ces différentes atteintes ont été détectées chez 6 patients radiologiquement sur ETT faite systématiquement sans signes fonctionnels cliniques ; sauf chez un cas où un frottement péricardique a été détecté à l'auscultation cardiaque.
- On a noté chez un patient un souffle au foyer mitral avec échographie cardiaque normale.

❖ **Atteinte cutanée :**

L'atteinte cutanée a été observée chez 2 patients atteints d'arthrite systémique (soit 12.5%) sous forme de rash cutané apparaissant au moment du pic fébrile.

❖ **Atteinte oculaire :**

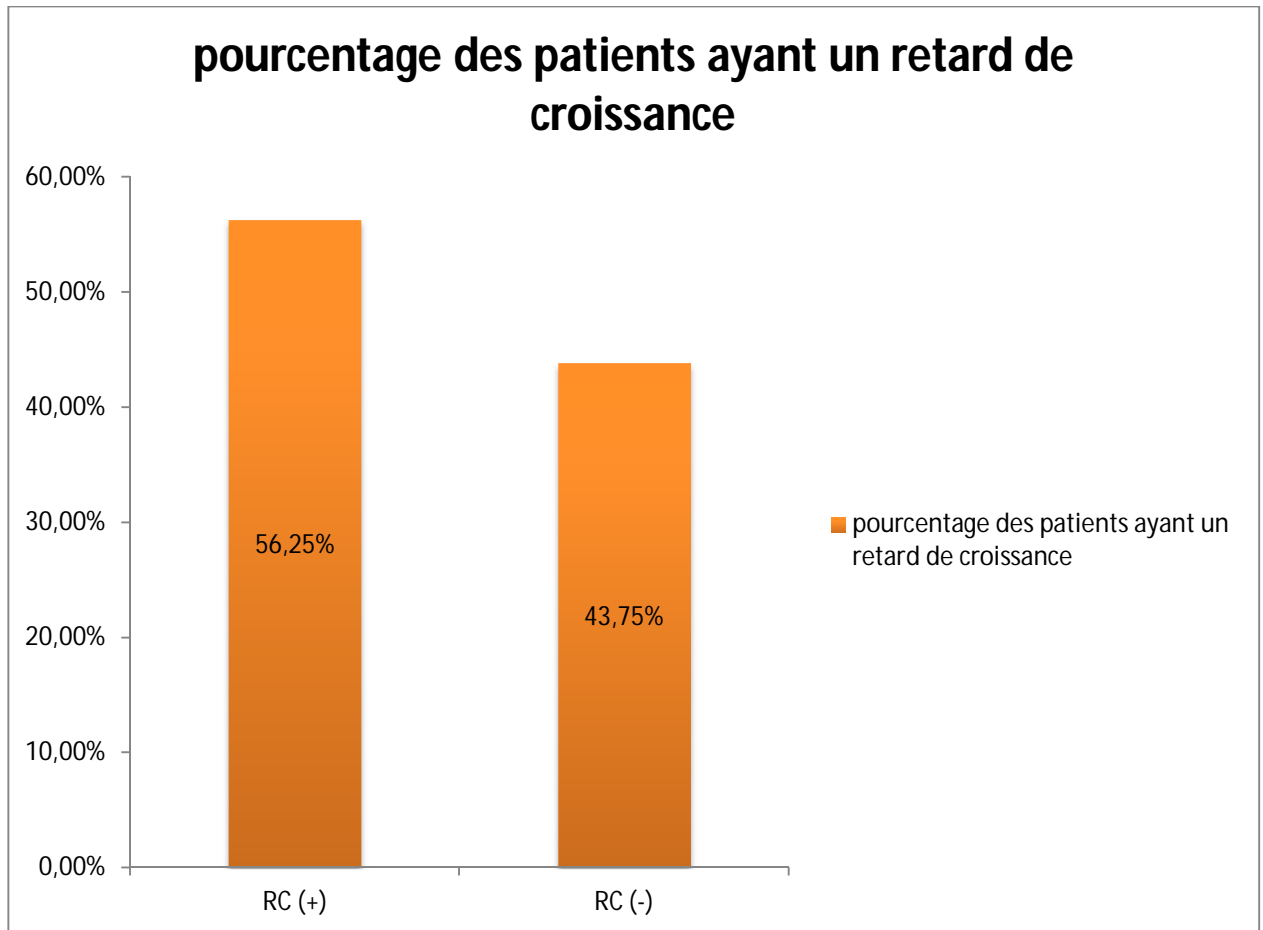
Une cataracte est survenue au cours de l'évolution chez 2 malades atteints d'arthrite systémique qui ont reçu la corticothérapie au long cours.

6-Autres :

❖ **Retard de croissance :**

Un retard de croissance a été objectivé; en se basant sur les courbes de référence; chez 56.25% des cas :

- Un RC de -4DS chez 4 patients d'arthrite systémique.
- Un RC de -3DS chez 2 patients ayant une arthrite systémique.
- Un RC de -2DS chez 3 patients ayant une arthrite systémique.



Graphique 8 : pourcentage des patients ayant un retard de croissance.

D) DONNEES PARACLINIQUES :

1-Bilan biologique :

a- Hémoglobine :

La valeur moyenne du taux d'hémoglobine dans notre échantillon d'étude était de 9.9 g/dl avec des extrêmes allant de 5.2 g/dl à 10.4 g/dl.

11 patients (soit 68,75%) avaient une anémie hypochrome microcytaire dont une a nécessité une transfusion sanguine.

b- Globules blancs :

Le taux moyen des leucocytes était de 15998 éléments avec valeur minimale de 5300 éléments et valeur maximale de 42530 éléments.

Le taux de globules blanc moyen était au dessus de la valeur normale.

Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 62,50 % des cas (10 cas).

c- Plaquettes :

Le taux de plaquettes des malades variait entre 249000 éléments et 764000 éléments avec un taux moyen de 465593 éléments.

Une thrombocytose a été notée chez 8 patients au moment du diagnostic (soit 50%).

d- VS (1ère heure) :

La vitesse de sédimentation était accélérée chez tous nos patients avant le début de la biothérapie avec une valeur moyenne de 66.35 et des extrêmes allant de 40 mm à 115mm.

e- La CRP :

Avant le début de tocilizumab ; la CRP était positive chez tous les cas de notre étude ;

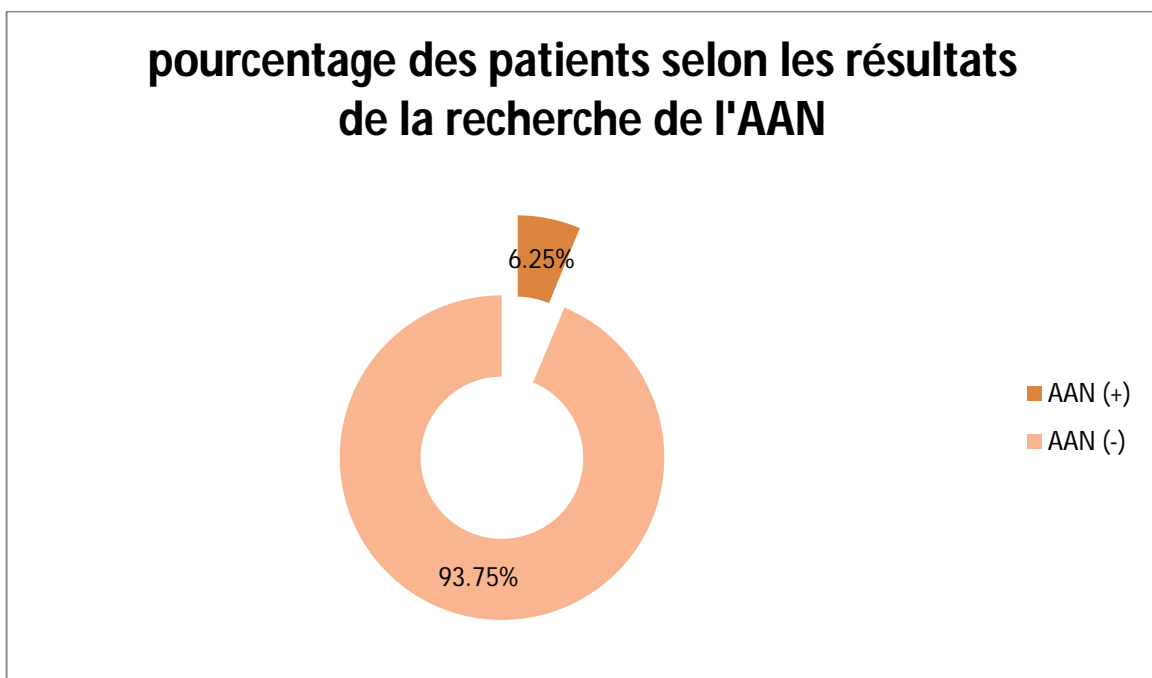
La valeur moyenne était de 116.6 mg/l avec des extrêmes allant de 17.6 mg/l à 308 mg/l.

2- Bilan immunologique :

La recherche d'anticorps anti-nucléaire et de facteur rhumatoïde a été effectuée systématiquement chez tous les patients.

a- Anticorps anti-nucléaires (AAN) :

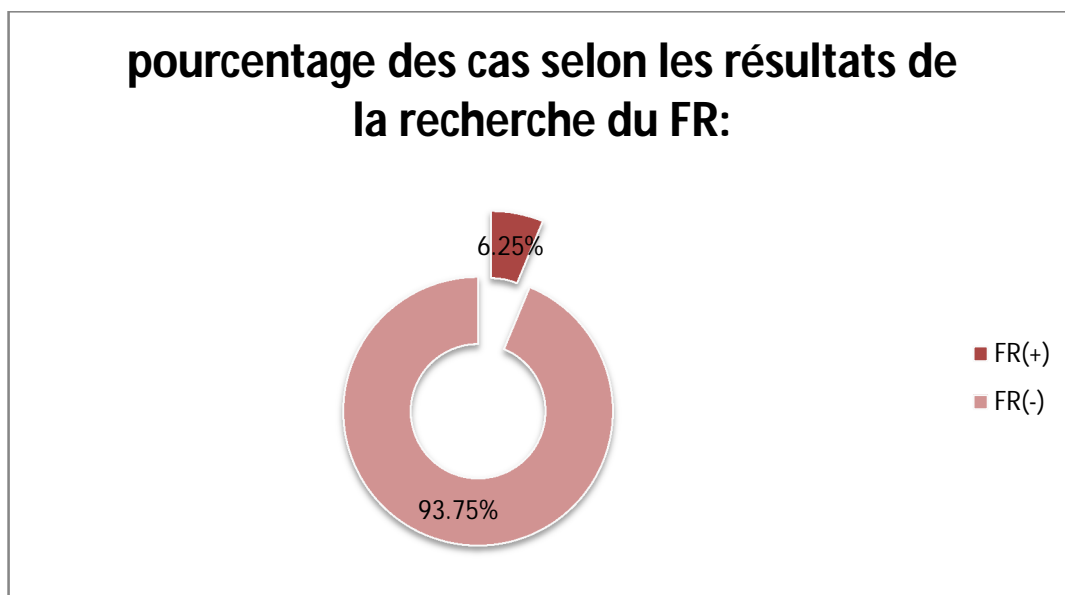
La recherche d'AAN était positive chez un seul patient atteint de polyarthrite séropositive (soit 6.25%).



Graphique 9 : pourcentage des patients selon les résultats de la recherche de AAN.

b- Facteur rhumatoïde :

Cherché chez tous les patients par les réactions de Latex et Waler Rose ;
revenu positive chez un cas ayant une polyarthrite séropositive (soit 6.25%).



Graphique 10 : pourcentage des patients selon les résultats de la recherche du FR.

3- Bilan radiologique :

a- Radiographie standard des articulations :

Réalisée chez 11 patients (soit 68.75%) dont 6 étaient normales (soit 54.54%). Par ailleurs la radiographie a objectivé un stade 1 de Steinbroker chez un malade atteint d'arthrite systémique ; un stade 2 chez un autre cas d'arthrite systémique ; et un autre avait stade 3. Une coxite stade 4 de Steinbroker avec ostéonécrose de la tête fémorale bilatérale était objectivée chez un cas d'arthrite systémique. Une radiographie du bassin réalisée chez un malade ayant une spondylarthropathie a objectivé une sacro-iléite stade 4 d'EFICA.

b- Radiographie thoracique :

Réalisée au moment du diagnostic chez tous les patients ; et par la suite devant tout signe d'appel.

Au cours de l'évolution ; elle a objectivé :

Une pneumopathie chez un cas d'arthrite systémique.

Une cardiomégalie chez 2 patients atteints d'arthrite systémique; un ayant une péricardite de grande abondance et l'autre une cardiomyopathie dilatée des deux ventricules.

c- Echographie des articulations :

Une échographie des poignets et des chevilles était effectuée chez un seul malade dont la radiographie standard de la même articulation était normale ; objectivant une ténosynovite du poignet et du pied gauche.

d- Echographie trans-thoracique :

Elle a objectivé une péricardite chez 4 patients dont un était de grande abondance ; chez un autre patient elle a mis en évidence une cardiomyopathie dilatée des deux ventricules en rapport très probablement avec une anémie chronique avec IM minime et IT légère ; un 6^{ème} patient présentait une IT minime sur l'ETT.

Les 6 patients présentant des anomalies sur l'ETT étaient des cas d'arthrite systémique.

Chez 4 de ces patients, l'atteinte cardiaque était découverte lors de la réalisation systématique de l'échocardiographie.

4- Bilan ophtalmologique :

Réalisé chez 5 patients ; 3 cas d'arthrite systémique ; un ayant une spondylarthropathie juvénile et un atteint de polyarthrite séropositive.

Deux patients ont présenté au cours de l'évolution de leur arthrite systémique une cataracte sous capsulaire postérieure.

5- Etude génétique :

❖ Recherche de HLA B27 :

Réalisée chez un seul patient ayant une spondylarthropathie juvénile.

Elle était positive.

E) MODALITES THERAPEUTIQUES :

1- Traitements reçus avant l'anti-interleukine 6:

a. Traitement médical :

✚ AINS :

9 patients ont reçu des anti-inflammatoires non stéroïdien (soit 56.25%) depuis le début de la maladie.

Les molécules des AINS utilisées étaient :

- Diclofenac : chez 8 patients (soit 50%) avec une posologie de 25mg à 75 mg/jour.
- Indométacine : 2 patients (12.50%) ont reçu l'indométacine comme traitement de 1^{ère} ligne ; un ayant une spondyloarthropathie juvénile et l'autre avait une polyarthrite séropositive. La dose moyenne était de 3mg/kg/jr.

✚ Corticothérapie :

➤ La corticothérapie par voie orale : prednisone

- Elle était administrée chez 13 patients (soit 81.25%).
- la dose de début était de 2mg/kg/jour ; par la suite un schéma de dégression était mis en place.
- un traitement adjuvant fait de potassium ; calcium ; vitamine D et mesures hygiéno-diététiques a été toujours associé à la corticothérapie.

➤ Corticothérapie par voie parentérale :

Au cours de l'évolution de la maladie ; 9 patients (soit 56.25%) ont présenté des poussées sévères et des épanchements péricardiques ayant nécessité des bolus de corticothérapie, puis relais par prednisone per os.

✚ **Méthotrexate :**

- Un traitement de fond à base de MTX était indiqué chez 14 patients (soit 87.50%).
- La posologie moyenne de MTX était de 15mg/semaine en injection intramusculaire.
- Les principales indications du traitement par MTX étaient la cortico-dépendance et la persistance des signes articulaires et du syndrome inflammatoire biologique sous AINS et les corticoïdes.

✚ **Cyclosporine A :**

4 patients de notre série (soit 25%) avaient reçu la cyclosporine A (soit 25%) ; 50 mg à 75mg/jour était la dose prescrite chez ces patients.

✚ **Sulfasalazine :**

Un seul patient (soit 6.25%) ayant une spondylarthropathie juvénile avait reçu la salazopyrine à la dose de 2g/jour pour une durée de 4 ans.

b. Traitement chirurgical :

Un seul cas (soit 6.25%) de polyarthrite séronégative avec une ostéonécrose de la tête fémorale bilatérale a été opéré pour la mise en place de prothèses totale des hanches.

c. Rééducation physique :

Tous les malades avaient bénéficié d'une rééducation avec le respect du seuil de la douleur lors de l'hospitalisation, ensuite elle était prescrite pour la maintenir à titre externe.

2- Biothérapie :

a- Autres molécules que l'anti-IL6 (tocilizumab) :

Dans notre série ; 6 malades ont reçu d'autres molécules de biothérapie que l'anti-IL6.

- ✓ Anti-TNF alpha : l'éтанercept (Embrel) : reçu par 5 patients (soit 31.25%); 4 atteints d'arthrite systémique et un ayant une polyarthrite séropositive

L'Embrel était utilisé en 1^{ère} intention avant l'anti-IL6 chez les 5 patients à une dose de 25mg/ semaine.

- ✓ Anti-TNF alpha : adalimumab (humira) : indiqué en 2^{ème} intention chez un seul malade (soit 6.25%) ayant une arthrite systémique après l'échec du traitement par Embrel à la dose de 40mg/15jours.
- ✓ Anti-IL1 : anakinra (kineret) : reçu par 3 patients (soit 18.75%) ayant tous une arthrite systémique ; la dose utilisée était de 50 à 100mg/jour.

b-l'anti-IL6 : tocilizumab (actemra) :

- ✓ L'âge de début de tocilizumab :
 - L'âge moyen de début de tocilizumab était de 10.12 avec des extrêmes allant de 5 ans à 17 ans.
 - L'âge moyen de début de la maladie était de 4.75 avec des extrêmes de 2 à 10 ans.
 - Le délai entre le début de la maladie et le début de traitement variait entre 2 ans et 11 ans avec une moyenne de 6 ans.

✓ Les indications de l'anti-IL6 :

Le Tocilizumab était indiqué devant l'inefficacité des traitements antérieurs notamment les AINS (utilisés chez 9 patients); les corticoïdes (utilisés chez 13 patients); les immunosuppresseurs (dont le MTX reçu par 14 patients, cyclosporine A par 4 cas et salazopyrine reçu par un seul patient) ainsi que les autres molécules de biothérapie (dont étanercept utilisé chez 5 patients, adalimumab chez un seul malade et l'anakinra utilisé chez 3 patients).

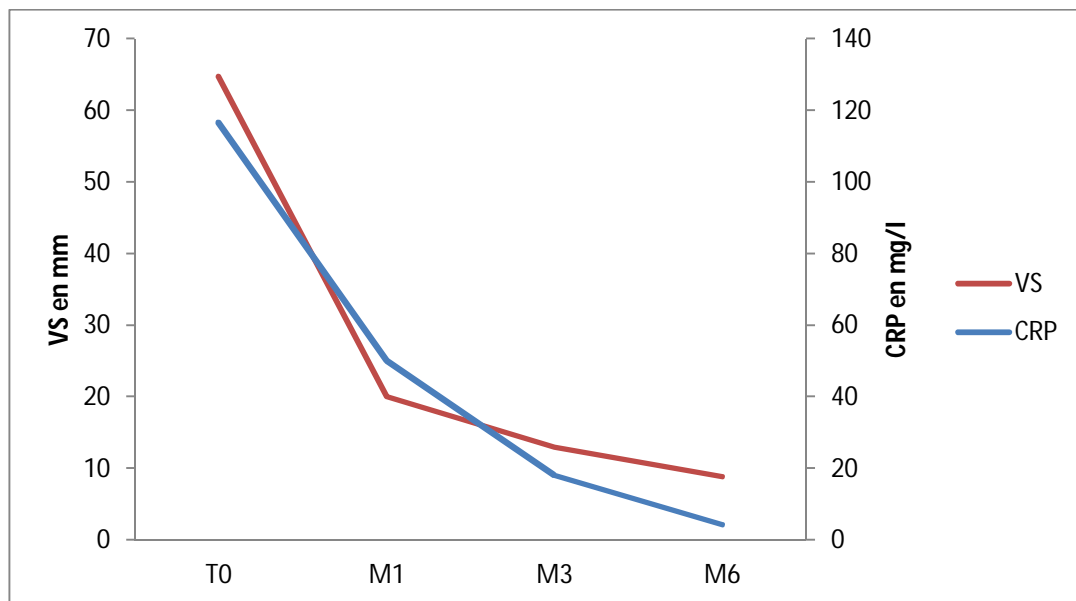
- ✓ Les patients ayant une indication de traitement par tocilizumab ont tous bénéficié de :
 - Examen clinique complet, étude de la croissance.
 - Bilan pré-thérapeutique : sérologie des hépatites A. B. C ; IDR à la tuberculine et/ou quantiferon , Rx de thorax.
 - Vaccination anti-pneumococcique, antigrippale, et anti hépatite A si non immunisé.
- ✓ La dose utilisée chez les 16 patients était de 200 à 400 tous les 15 jours en fonction du poids et de l'âge des malades.
 - le nombre de patients qui ont reçu la dose 200mg/ 15 jours était : 9 (soit 56.25%).
 - le nombre de patients qui ont reçu la dose 400 mg/15 jours était : 7 (soit 43.75%).

F) DONNEES EVOLUTIVES SOUS BIOTHERAPIE :

1- Efficacité :

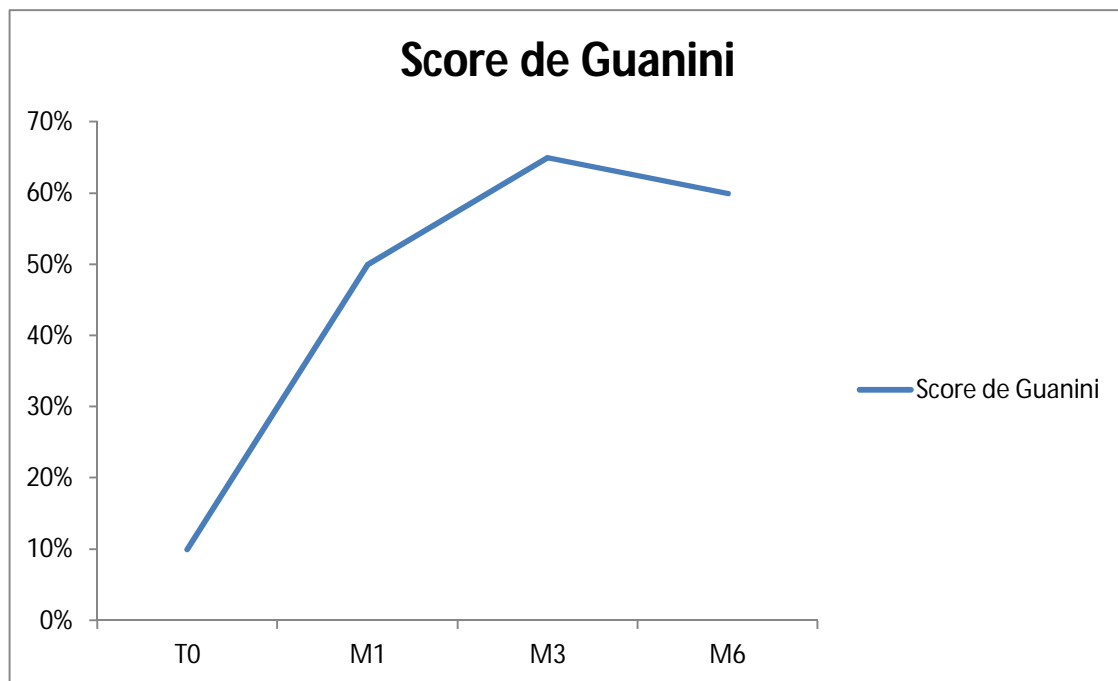
Parmi les 16 patients ayant reçu l'anti-IL6 :

- ✓ 11 patients avaient une nette amélioration :
 - Sur le plan clinique : disparition totale des arthrites et de la fièvre chez 11 patients.
 - Sur le plan biologique : on note une baisse spectaculaire des marqueurs de l'inflammation ; la valeur moyenne de la CRP est passée de 116.6mg/l avant l'anti-IL6 à 4.26 mg/l après l'anti-IL6 ; pour la vitesse de sédimentation, elle est passée de 64.78mm à 8.88mm (voir courbe 1).



Courbe 1 : évolution de la CRP et la VS chez nos patients sous Actemra.

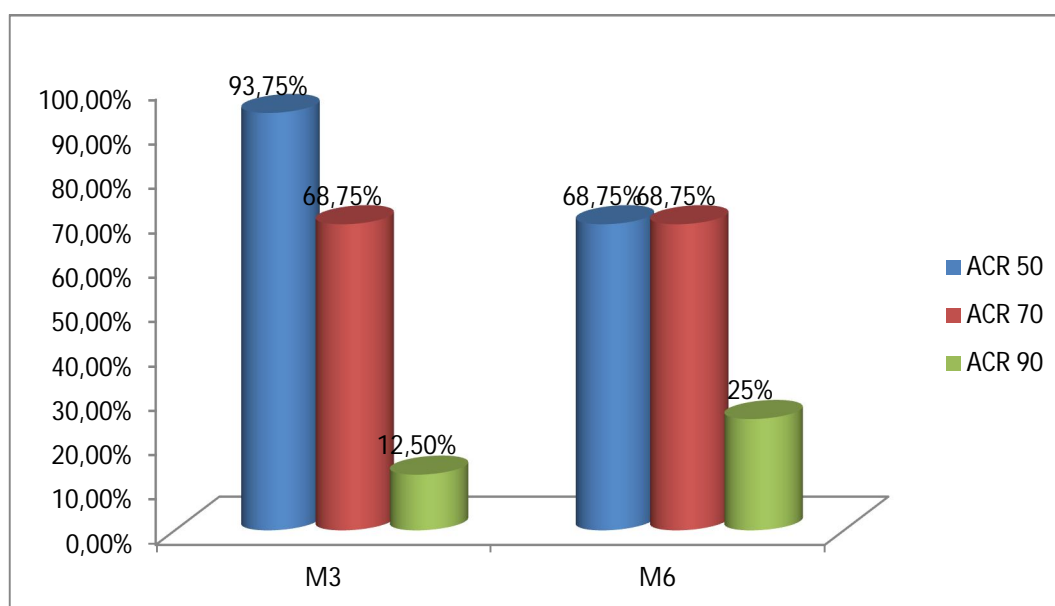
- Score de Guanini : est passé de moins de 10% à 70% en 3 mois chez 11 patients (soit 68.75%).



Courbe 2 : évolution du score de Guanini chez nos patients sous Actemra.

Tableau I : Score ACR pédiatrique pour les malades de notre série à 3 mois et à 6 mois de traitement.

	M3	M6
ACR 50%	15 (93.75%)	11 (68.75%)
ACR 70%	11 (68.75%)	11 (68.75%)
ACR 90%	2 (12.50%)	4 (25%)

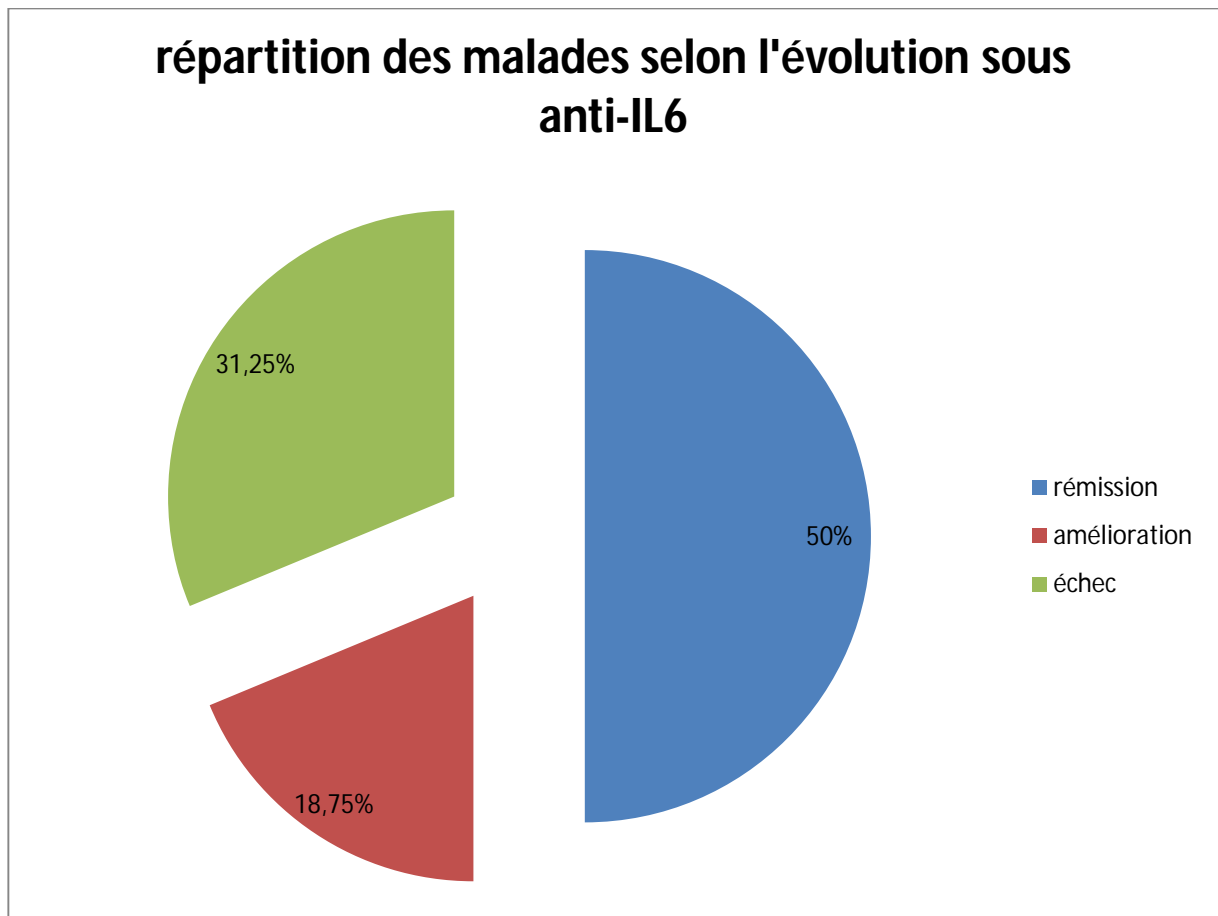


Graphique 11 : Score ACR pédiatrique pour les malades de notre série à 3 mois et à 6 mois de traitement.

- ✓ Un échec de traitement a été noté chez 5 patients atteints d'arthrite systémique très sévère (soit 31,25%) chez qui on avait recours à d'autres molécules de biothérapie.
- ✓ Le tocilizumab a permis le sevrage cortisonique chez 50% des cas, et dégression des corticoïdes chez 18.75% des cas.

En totalité :

- Rémission obtenue chez 50%.
- Amélioration chez 18.75% des cas.
- Echec chez 31.25% des cas.



Graphique 12 : répartition des cas selon l'évolution sous anti-IL6

2-Tolérance:

Une surveillance étroite et régulière avait accompagné les patients qui ont reçu l'anti-IL6 à court terme et à moyen terme ; la tolérance était globalement bonne.

Au cours de l'évolution ; on a noté l'apparition d'effets secondaires chez 6 patients mais sans caractère de sévérité particulier, il s'agissait principalement des effets secondaires infectieux chez 2 cas type pneumopathie, gastrite à HP; des effets indésirables cutanés chez 2 cas faite de rash cutané, œdème de visage et prurit; et des effets secondaires hématologiques type thrombopénie réversible chez 2 patients ainsi qu'un syndrome hémorragique chez un seul patient survenu dans un service adulte suite à un surdosage. Ces effets secondaires n'ont pas entraîné l'interruption du traitement (tableau2).

Cependant une de nos patients a fait après 1 an de traitement (tocilizumab) une hépatite A sévère pour laquelle elle était hospitalisé et ensuite décédée dans un tableau d'IHC.

Tableau II : l'ensemble des effets indésirables cliniques et biologiques observés chez les patients sous tocilizumab.

patient	Effet secondaire clinique	Effet secondaire biologique
AR	_____	Thrombopénie à 15.000 éléments/mm ³ réversible.
AO	Pneumopathie Gastrite antrale à HP	Thrombopénie à 105000 réversible
EA	Prurit généralisé après la perfusion d'Actemra	_____
JS	Malaise ; tachycardie ; réaction allergique avec œdème du visage ; rash cutané	_____
EM	Hépatite A fulminante	_____
LA	Epistaxis ; gingivorragie.	_____

Tableau III : caractéristiques du traitement par tocilizumab
avec efficacité et effets indésirables.

patients	diagnostic	Durée de traitement par Actemra	La dose	Traitement antérieur	Efficacité en 3 à 6 mois	tolérance
AR	AS	1 an 7mois	400 mg/ 15jr	Corticoïde méthotrexate	SG=70-90%	Thrombopénie réversible
AO	AS	8 mois	200 mg/ 15jr	AINS, méthotrexate, Etanercept	échec	-Pneumopathie traitée -Thrombopénie réversible.
AK	Polyarthrite avec FR	7 mois	200 mg/ 15jr	AINS, Etanercept	SG=70%	RAS
BK	SPA juvénile	16 mois	400 mg/ 15jr	AINS, Salazopyrine	SG=70%	RAS
BZ	AS	3 ans	200 mg/ 15jr	Corticoïde, Méthotrexate, Cyclosporine A Etanercept	SG=70%	RAS
BF	AS	12 mois	400 mg/ 15jr	Corticoïde, Méthotrexate	SG=90%	RAS
BAb	AS	4 ans	400 mg/ 15jr	AINS, Corticoïde, MTX, cyclosporine, Etanercept, Adalumimab	échec	RAS
CG	AS	15 mois	400 mg/ 15jr	Corticoïde, Méthotrexate	SG=70-90%	RAS
FR	AS	3 ans	400 mg/ 15jr	AINS, Corticoïde, Méthotrexate	SG=70%	RAS
EA	AS	10 mois	200 mg/ 15jr	Corticoïde, Méthotrexate	SG=50-70%	Prurit généralisé après perfusion d'Actemra qui a cédé après l'injection d'anti-histaminique, cet incident est survenu au cours d'une seule cure.
EM	AS	1 an	200 mg/ 15jr	Corticoïde, Méthotrexate	SG=70%	Décédée par hépatite A fulminante 1 an après le début du traitement.
JS	AS	18 mois	200 mg/ 15jr	AINS, Corticoïde, Méthotrexate, Cyclosporine.	échec	Malaise, tachycardie, réaction allergique avec œdème du visage, rash cutané réversible après la prolongation de la durée de la perfusion.
MW	Polyarthrite sans FR	17 mois	400 mg/ 15jr	AINS, Corticoïde, Méthotrexate,	SG=90%	RAS
SMY	AS	15 mois	200 mg/ 15jr	AINS, Corticoïde, Méthotrexate	SG=70%	RAS
BAy	AS	1 an	200mg/15jr	Corticoïde, Méthotrexate, Cyclosporine A Etanercept	échec	RAS
LA	AS	9 mois	200mg/15jr	AINS, Corticoïde, Méthotrexate,	SG=30%	Epistaxis, gingivorragie réversible après adaptation de la dose.



Discussion

A) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1- Fréquence :

Dans notre étude 11,25% (63/560) d'AJI ont bénéficié d'un traitement par biothérapie, dont 2,8 % ont reçu l'anti-IL6, ces pourcentages restent très modestes devant les données de la littérature qui estiment que 30% des patients ne tolèrent pas le traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne des AJI ou ont une réponse insatisfaisante d'où l'indication à la biothérapie [1].

16 cas ont reçu l'anti-IL6 dans notre série et cela s'explique par :

- Le coût de ces médicaments qui reste très élevé et non compatible avec le niveau socio économique très bas de la majorité de nos patients (56.25% de nos cas sont ramédistes).
- Les difficultés d'avoir la prise en charge et le remboursement de ces médicaments par les mutuelles pour les malades mutualistes.
- L'insuffisance des traitements disponibles inconstamment dans l'HER pour les patients ramédistes, ce qui est à l'origine de la mal observance du traitement.

Dans la littérature, le nombre de patients variait d'une étude à l'autre (tableau 4):

- L'étude de Woo et al. portait sur 18 patients ayant reçu le tocilizumab dont 3 patients ont été exclu pour violation du protocole (2).
- 112 patients atteints d'arthrite systémique active ont été inclus dans l'étude TENDER, dont 20 ont été exclus (9 pour des raisons de sécurité, 5 pour une mauvaise réponse et 6 pour d'autres raisons) (3).

Tableau IV : : nombre de patients inclus dans les différentes études.

Auteurs	Pays	Nombre de cas
Notre série	Maroc (Rabat)	16
C.Le Stradic, C. Galetti, I. Konté-Paut (4)	France	8
Yokota et al. (phase III) (5)	japon	56
De Benedetti. Et al. (TENDER) (3)	Italie	112
Imagawa et al. (6)	Japon	19
HI. Brunner. (CHERICH) (7,8)	USA	188
Woo et al. (2)	UK	18
Yokota et al. 2016 (9)	japon	417

2- Age:

Dans notre série l'âge moyen des patients était de 13 ans avec des extrêmes allant de 7 ans à 22 ans,

Ces résultats sont proches de celles notés dans une étude dans un centre de rhumatologie pédiatrique au CHU de Bicêtre en France, 8 enfants ont été inclus dans l'étude et ils avaient tous reçu un traitement par tocilizumab et dont l'âge moyen était de 12.8 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 21 ans (4).

Tableau V : l'âge moyen des patients qui ont reçu le tocilizumab dans certaines séries.

Auteurs	pays	Age moyen
C.Le Stradic, C. Galetti, I. Konté-Paut (4)	France	12.8
Yokota et al. (5)	japon	10.5
Woo et al. (2)	UK	10
Notre série	Maroc	13

Les patients dans notre série avaient reçu le tocilizumab 6 ans après le début de leurs maladies en moyenne, le délai entre l'âge de début de la maladie et l'âge de début du traitement était très long allant chez certains patients jusqu'à 11 ans.

Ceci s'explique par la non disponibilité au début de ces molécules, par le niveau socio-économique bas des patients ne leur permettant pas d'obtenir le traitement et puis des difficultés de l'observance du traitement du fait de la rupture du stock fréquente à l'hôpital et par le retard diagnostic chez certains cas en raison d'un suivi externe au début avant leur arrivée dans notre formation.

Dans une étude thaïlandaise la durée moyenne de la maladie avant le début de tocilizumab était de 4 ans, ce délai reste long et il est expliqué par les auteurs de cette étude par le niveau socio économique bas des patients et par l'absence de couverture sociale chez la majorité des thaïlandais. (10)

Ce délai entre le début de la maladie et le début de tocilizumab très long affecte de façon négative l'évolution de la maladie et l'amélioration sous tocilizumab, et peut favoriser l'installation des complications aussi bien de la maladie que de la corticothérapie au long cours notamment le retard de croissance et les lésions articulaires :

- 80 % des cas qui n'ont pas répondu au traitement par tocilizumab avaient un délai entre l'âge de début de la maladie et l'âge de début du traitement supérieur à 5 ans.
- 89 % des cas qui avaient un retard de croissance avaient un délai supérieur à 5 ans.
- 100 % des cas qui ont des anomalies articulaires sur la radiographie standard avaient un délai entre début de la maladie et début du traitement supérieur à 4 ans.

4- Sexe :

Dans notre série ; 10 cas (soit 62.5%) étaient de sexe masculin et 6 cas (soit 37.5%) de sexe féminin avec un sexe ratio de 1.6 en faveur des garçons, alors que dans d'autres études on a noté des résultats différents (tableau 6).

Dans une étude française de C.Stradic et al. ; réalisée dans un centre de rhumatologie pédiatrique au CHU de Bicêtre, On a noté un sexe ratio de 1 (4 garçons et 4 filles) (4).

Une étude japonaise de Yokota et al. en 2008 réalisée en 3 phases avec une première phase ouverte portait sur 56 patients avec un sexe ratio de 1,6 (35 filles et 21 garçons) en faveur des filles. Une deuxième phase de randomisation en double aveugle ; les patients recevant le tocilizumab étaient 20 avec un sexe ratio de 1.8 toujours à prédominance féminine (13 filles et 7 garçons) (5).

Tableau VI : le sexe ratio dans notre série en comparaison avec d'autres travaux (4, 5, 7,8).

Auteurs		Pays	Garçons	Filles	Sexe ratio
C. Stradic et al. (4)		France	4	4	1
Yokota et al. (5)	1 ^{ère} phase ouverte	Japon	21	35	1.6
	2 ^{ème} phase RD, DA	Japon	7	13	1.8
HI. Brunner (CHERISH) (7,8)		USA	44	144	3.27
Notre série		Maroc	10	6	1.6

5- Délai diagnostic :

Le délai de diagnostic moyen après l'apparition des premiers signes de la maladie était de 2.3 ans, le délai de diagnostic le plus court était de 6 mois alors que le plus long était de 8 ans.

Il y avait un retard diagnostic très important (3ans, 5 ans, 7ans et 8 ans) chez 5 malades et ceci peut être expliqué par le fait que ces malades ont été pris et diagnostiqué comme d'autres affections rhumatismales (RAA) ou neurologiques dans d'autres centres hospitaliers avant d'arriver dans notre formation et être diagnostiqués correctement.

B) DONNEES CLINIQUES :

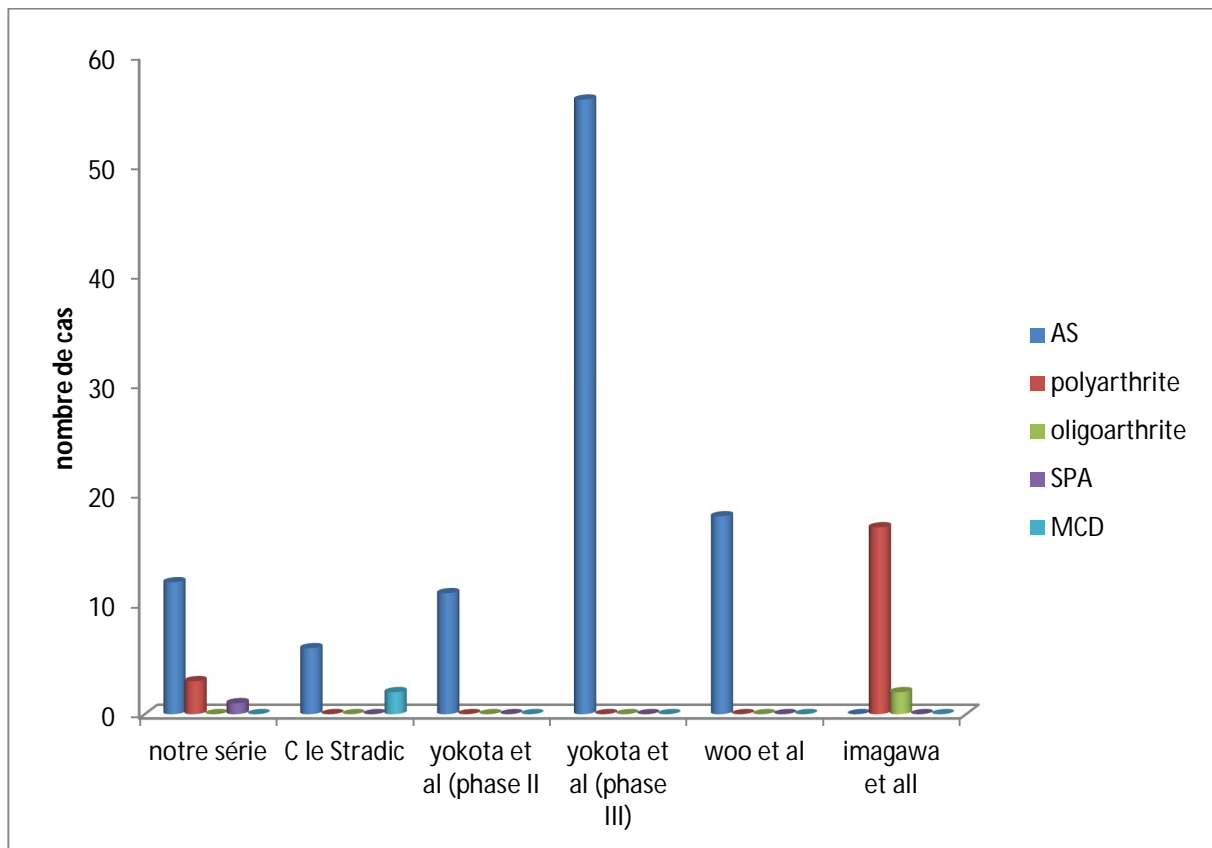
1- Type de la maladie :

Dans notre série, la forme systémique d'AJI prédominait avec un pourcentage de 75%, ensuite la forme polyarticulaire 18,75% et en dernier lieu la spondylarthropathie juvénile 6.25%.

Ces résultats rejoignent les résultats des études portant sur l'anti-IL6 par la prédominance de l'AJI systémique, sauf une qui avait porté essentiellement sur la forme polyarticulaire de l'AJI (89,50%) ensuite la forme oligoarticulaire (10.5%) (Tableau 7).

Tableau VII : Répartition des patients selon le type de rhumatisme inflammatoire juvénile en comparaison avec d'autres travaux.

	Arthrite systémique	polyarticulaire	oligoarticulaire	SPA	MCD (maladie de Castelman multicentrique).
Notre série	13	2	0	1	0
C. Le Stradic et al. (4)	6	0	0	0	2
Yokota et al. phase II (11)	11	0	0	0	0
Yokota et al. phase III (5)	56	0	0	0	0
Woo et al. (2)	18	0	0	0	0
Imagawa et al. (6)	0	17	2	0	0



Graphique 13 : répartition des patients selon le type du rhumatisme inflammatoire juvénile en comparaison avec d'autres études.

La prédominance de la forme systémique d'AJI dans la majorité des études traitant l'anti-IL 6 est expliquée par la corrélation entre les signes systémiques observés dans l'AS et le taux sérique d'IL6, en effet chez les patients souffrant d'AJI systémique, les taux d'IL-6 sérique sont particulièrement élevés et leurs fluctuations évoluent parallèlement aux pics fébriles quotidiens qui caractérisent cette maladie. Les taux élevés d'IL-6 sérique contribuent aussi à l'asthénie profonde et l'anorexie observées chez les patients. L'IL-6 favorise le développement de l'amylose dans l'AJI systémique, car elle induit la production de protéine Serum Amyloid A (SAA), précurseur de l'amylose ; elle facilite la survenue du syndrome d'activation macrophagique en favorisant les réponses exagérées aux stimuli infectieux (12-13).

2- Retard de croissance :

Un retard de croissance a été objectivé chez 56,25 % de nos malades et cela peut être expliqué par la gravité de la maladie ainsi que l'utilisation de la corticothérapie au long cours.

Selon la littérature, Une corticothérapie systémique prolongée à plus de 12 mois est significativement liée à un retard de croissance [14].

B) DONNEES PARACLINIQUES :

1- Bilan biologique :

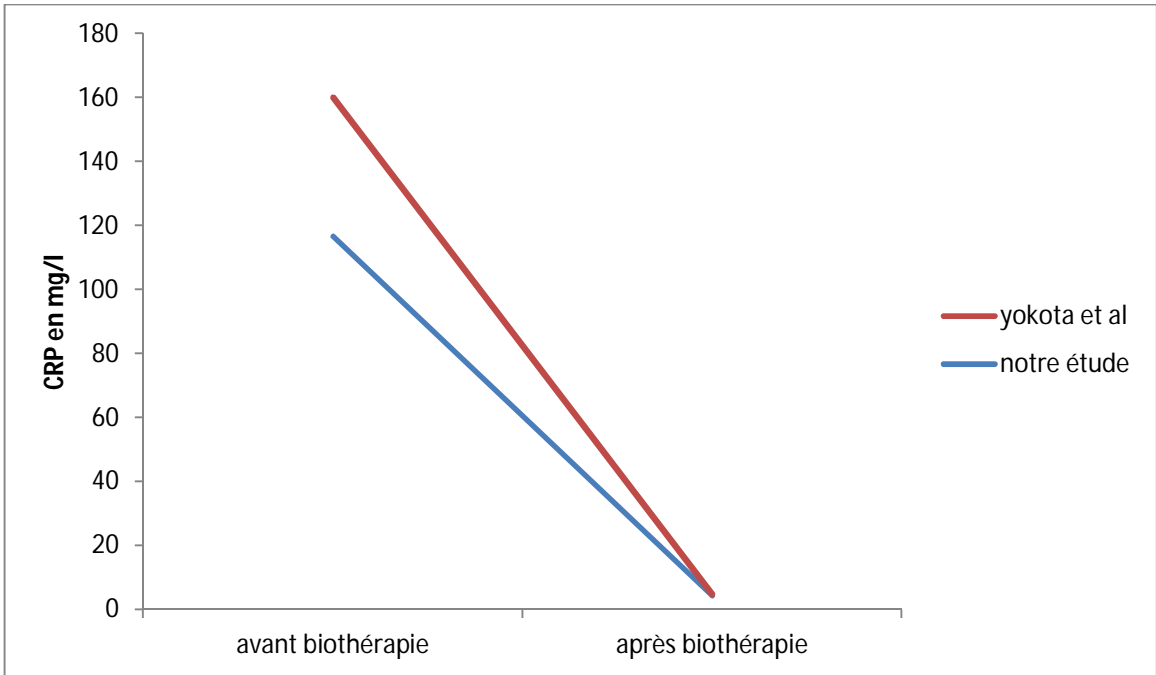
Avant le Tocilizumab, un syndrome inflammatoire a été enregistré dans notre série.

- Une VS accélérée chez tous les patients.
- Une CRP positive dans tous les cas
- Une anémie hypochrome microcytaire a été notée chez 11 patients (soit 68.7%).
- Une hyperleucocytose à prédominance neutrophile observée chez 10 patients (soit 62.50 %).
- Une thrombocytose a été retrouvée chez 8 malades (soit 64%).

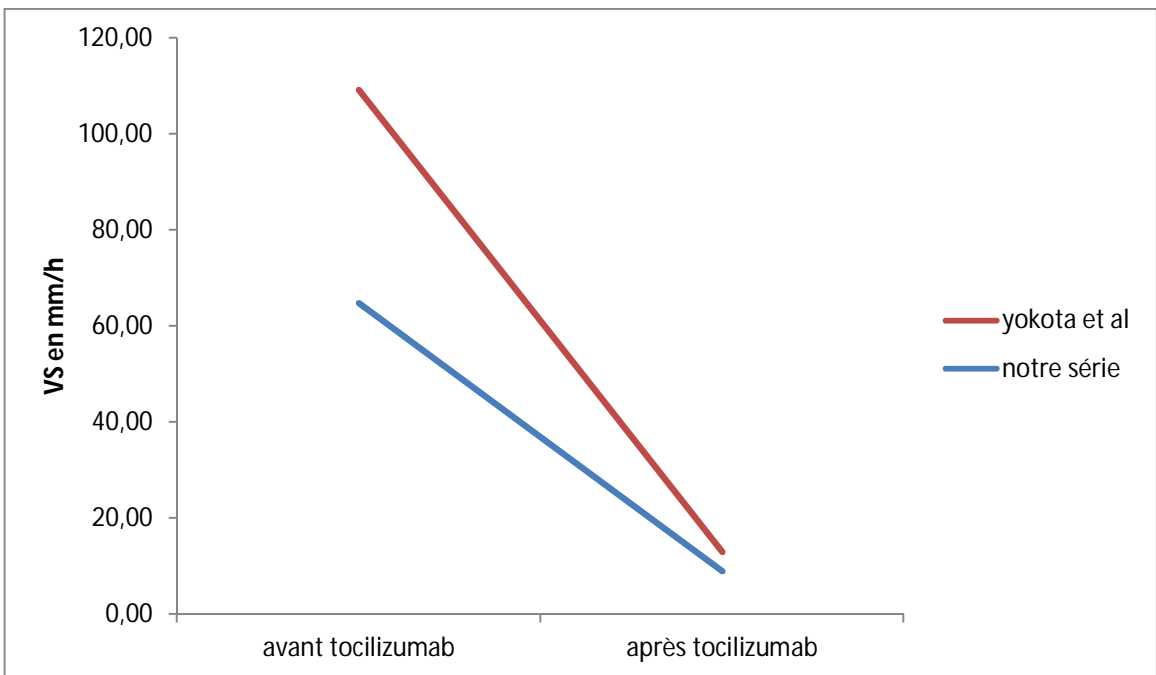
Tableau VIII : amélioration du syndrome inflammatoire biologique en comparaison avec d'autres études (5).

	Etude de phase III yokota et al (5)			Notre série		
	Bilan de base	Après biothérapie	Amélioration n %	Bilan de base	Après biothérapie	Amélioration %
VS Mm/h	44,5 (8-125)	4	82 %	66,35	8.88	75 %
CRP mg/l	43,5 (16-190)	0,5	90 %	116.6	4.26	81.25 %

Nos résultats concernant l'amélioration du syndrome inflammatoire biologique après le Tocilizumab étaient proches de celles enregistrées dans l'étude de phase III de Yokota et al (tableau8).



Courbe 3 : Evolution de la CRP avant et après traitement par tocilizumab en comparaison avec l'étude de yokota et al. phase III.



Courbe 4 : Evolution de la VS en comparaison avec l'étude de yokota et al.

2- Bilan radiologique :

Dans notre série, 5 patients (soit 31,25%) avaient présenté des anomalies sur la radiographie standard des articulations classées comme suit :

- **Stade I** de Steinbroker chez un cas d'AS.
- **Stade II** de Steinbroker chez un cas d'AS.
- **Stade III** de Steinbroker chez un cas d'AS.
- **Stade IV** de Steinbroker avec ostéonécrose de la tête fémorale bilatérale chez un cas de polyarthrite séronégative.
- **Sacro-iléite stade IV** d'EFICA chez un cas de spondylarthropathie.

Tableau IX : classification radiologique de Steinbroker

Stade I	ostéopénie
Stade II	En plus, pincement des interlignes
Stade III	En plus, érosions sous chondrales
Stade IV	En plus, fusion des interlignes

La progression des lésions radiologiques varie en fonction de la sévérité de la maladie et le délai diagnostique souvent très long.

Les 5 patients de notre série ayant des lésions articulaires radiologiques avaient un délai d'évolution de la maladie et un délai avant l'instauration de la biothérapie très long allant jusqu'à plusieurs années (4 à 11 ans).

Le tocilizumab aurait la capacité d'empêcher la progression des lésions articulaires structurales ; la description de l'effet du tocilizumab (8 mg/kg/2 sem) sur les lésions radiologiques des AJI systémiques et polyarticulaires présentée à l'EULAR en juin 2009, portait sur 20 patients (15). Toutes les grosses articulations ont été radiographiées avant et sous traitement, avec une durée moyenne de traitement de 41 mois. Cette étude avait montré une amélioration nette de l'ostéoporose périarticulaire, du gonflement, mais aussi du pincement et des érosions articulaires, chez des patients qui avaient tous répondu sur le plan clinique et biologique (16, 17, 18).

C) INDICATIONS, EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ANTI-IL6 :

1- Indications :

Il y a une vingtaine d'années, les moyens thérapeutiques à disposition étaient limités : ils ne permettaient pas un bon contrôle de l'inflammation articulaire et étaient grevés d'effets secondaires importants, notamment à cause de la corticothérapie prolongée. L'introduction de l'anti-interleukine 6 depuis 2011 chez les patients âgés de 2 ans et plus, a révolutionné la prise en charge des rhumatismes pédiatriques en particulier la forme systémique d'AJI active, modérée à sévère, avec une augmentation du taux de rémission, et une baisse de l'atteinte fonctionnelle et du risque des séquelles articulaires.

La forme systémique d'AJI représente 10% de l'ensemble des cas d'AJI. C'est une maladie grave dont la probabilité de rémission après 10 ans d'évolution n'est que de 37% (19).

De plus, l'AJI systémique a le plus fort taux de mortalité parmi les AJI ; les décès sont dus aux syndromes d'activation macrophagique, aux infections et à l'amylose AA. Pour contrôler la maladie, de fortes doses de corticostéroïdes sont nécessaires, mais ils mettent en jeu le pronostic à long terme du fait de leurs effets indésirables (arrêt de croissance staturale, ostéoporose fracturaire, corticodépendance, effets secondaires digestifs et rénaux) (20).

Les résultats des essais thérapeutiques placent le tocilizumab parmi les traitements les plus prometteurs de l'AJI systémique (2-15), souvent fortement cortico-dépendante (50%) et résistante à de nombreux traitements de fond classiques (méthotrexate, ciclosporine A, Ig IV...) (21,22), et parfois aux biothérapies anti-TNF alpha et anti-IL1 (23,24).

De plus, le tocilizumab permettrait de prévenir l'apparition des complications à long terme des AJI systémiques (amylose, retard de croissance, ostéoporose) (16,17).

Notre série comportait 12 patients atteints d'arthrite systémique qui avaient bénéficié d'anti-IL6.

Les formes polyarticulaires et oligoarticulaires étendues d'arthrite juvénile idiopathique (AJI d'évolution polyarticulaire) :

Deux séries ouvertes japonaises présentées en octobre 2006 au congrès de l'ACR et en juin 2009 au congrès de l'EULAR, ainsi que l'étude CHERISH indiquent un haut niveau d'efficacité du tocilizumab chez les enfants atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire, suggérant même la possibilité d'une amélioration des lésions structurales sous traitement (6, 18, 25, 26, 27).

Une amylose systémique compliquant une oligoarthrite étendue chez une adolescente de 14 ans a été traitée avec succès par tocilizumab. Ceci doit retenir notre attention, du fait de l'absence actuelle de traitement efficace dans l'amylose AA (28).

Les indications du TCZ pourraient à l'avenir s'élargir encore car d'autres maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes ont favorablement répondu au TCZ dans des cas individuels, comme dans la maladie de Castleman, le TRAPS (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), la maladie de Behçet, certaines vascularites, certains lupus systémiques, sclérodémie systémique, myosites, ou polychondrite...(28).

L'anti-IL6 était indiqué dans notre série chez 3 patients atteints d AJI forme polyarticulaire dont 2 sans facteur rhumatoïde et un avec facteur rhumatoïde.

En plus de la forme systémique et polyarticulaire, le tocilizumab était utilisé dans notre série chez un cas de SPA juvénile.

2- Efficacité :

Dans notre étude, La réponse aux biothérapies administrées chez nos patients a été évaluée en se basant sur **le score de Giannini**, appelé désormais **score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique** [29].

Il présente certaines similarités avec le score ACR utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte .Cependant le seuil minimal d'amélioration est fixé à 30% pour au moins trois des six variables prises en considérations. Ce score est détaillé dans le tableau suivant :

Score ACR pédiatrique ou « score de Giannini » pour les AJI polyarticulaires ou d'évolution polyarticulaire Sont pris en compte les 6 items suivants :

- ❖ Nombre d'articulations inflammatoires (avec gonflement articulaire lié à une synovite active ou bien limitation articulaire+ douleur à la mobilisation)
- ❖ Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible)
- ❖ Score fonctionnel CHAQ (rempli par l'un des parents ou le patient lui-même permet de juger l'évolution de la maladie en appréciant la qualité de vie quotidienne de l'enfant)
- ❖ Évaluation visuelle analogique (EVA, 0 à 100mm) du bien-être de l'enfant par les parents
- ❖ EVA (0 à 100mm) de l'activité de la maladie par le médecin
- ❖ Vitesse de sédimentation à la première heure (variante du score: CRP au lieu de VS)

Définition d'une amélioration de 30% (ACRpédi30) : au moins 30% d'amélioration de 3 au moins des 6 items du score avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus

Définition d'une Amélioration ACR pédi 50 ,70 ou 90 : au moins 50%, 70% ou 90% d'amélioration respectivement d'au moins 3 items avec au maximum 1 item aggravé de 30% ou plus

Une poussée / rechute de la maladie est définie en miroir par une aggravation d'au moins 30% de 3 items au moins du score (pour les articulations inflammatoires, nécessité d'avoir au moins deux articulations supplémentaires et pour l'EVA médecin d'une progression d'au moins 20/100) avec pas plus d'un item amélioré de 30 % ou plus.

Dans les différentes études des AJIs, le score ACR Pédi doit tenir compte des signes systémiques, soit il s'agit d'un seuil de CRP à ne pas dépasser, seuil qui peut varier d'une étude à l'autre, soit il s'agit d'outils plus complets comme le score systémique proposé par Woo et al. qui tient compte de la fièvre, de la

présence d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie, des sérites (péricarde, plèvre, péritoine), ou de rash cutané [2].

Il a aussi été proposé de tenir compte de l'épargne cortisonique induite par le traitement testé.

Pour pouvoir juger l'efficacité d'un traitement, il faut d'abord définir les critères de rémission complète.

La définition actuellement la plus consensuelle est celle proposée par Wallace et al [30].

Selon cette définition, une AJI est en rémission complète si ne sont présents sur une durée d'au moins six mois :

- Aucune articulation inflammatoire
- Aucun signe clinique d'activité extra-articulaire de la maladie.
- Aucune élévation significative de la VS ni de la CRP.

Dans notre étude, pour parler de rémission, on a opté pour les critères rapportés par A-M Prieur :

- ✚ L'absence d'arthrite évolutive, c'est-à-dire l'absence d'inflammation articulaire, ce qui n'exclut pas qu'il puisse persister des raideurs
- ✚ Pas de syndrome inflammatoire biologique avec VS normal
- ✚ Pas de traitement anti-rhumatismal, sauf éventuellement des antalgiques pour traiter des séquelles.
- ✚ La durée de la rémission varie de 6 à 24 mois selon les publications

Nous allons comparer nos données avec celles de la littérature, concernant l'efficacité de l'anti-interleukine 6.

a- Tocilizumab et arthrite systémique :

Deux études de phase II ont été publiées, l'une anglaise, l'autre japonaise (2,11).

➤ L'étude anglaise portait sur 18 AJI systémiques, réparties en 3 groupes, recevant de manière aléatoire une dose fixe de 2, 4, ou 8 mg/kg/2 sem avec une durée de suivi respectivement de 4, 6 et 8 semaines. Douze patients recevaient en plus des corticostéroïdes, du méthotrexate à dose fixe (< 20 mg/m²). Trois patients ont été exclus pour violation de protocole (rescue par accroissement des doses de corticostéroïdes). Les réponses ACRPedi30 pour les groupes 2 (n = 4), 4 (n = 6) et 8 mg/kg (n = 5) étaient respectivement à S1 de 75%, 83% et 60%, à S6 de 0%, 67%, 40% et à S8 de 0%, 0%, 20%. Le score systémique (ADP cervicales, axillaires, inguinales, HSM, fièvre, rash, et sérites du péricarde, de la plèvre, ou du péritoine) et les paramètres inflammatoires biologiques étaient considérablement améliorés dès S1. Cet essai montrait que les doses de 4 et 8 mg/kg avait une efficacité meilleure et plus prolongée dans l'AJI systémique (2).

➤ L'étude japonaise a été réalisée chez 11 AJI systémiques recevant des doses ascendantes de tocilizumab (2, 4, 8 mg/kg/2 sem) en fonction de la CRP prélevée 15 jours après chaque perfusion. Deux semaines après la 3ème dose fixe de tocilizumab, les réponses ACRPedi30 des doses de 2 (n = 11), 4 (n = 8), et 8 mg/kg (n = 3) étaient respectivement de 64%, 87% et 100%, et les réponses ACRPedi70 de 9%, 50% et 100%. Dès la 1ère semaine de traitement, la fièvre avait disparu chez 6 enfants sur 11. Il a été observé des élévations brutales de CRP entre la 2ème et la 4ème semaine de traitement, tant que des taux sériques de tocilizumab suffisants n'avaient pas été atteints ; elles étaient concomitantes de la réapparition de signes systémiques. Il a été conclu que le tocilizumab permettait de réduire très significativement l'activité de l'AJI systémique avec un effet-dose très net (11).

Les études de la phase III :

➤ En 2008 une étude de phase III japonaise portait sur 56 AJI systémiques réfractaires insuffisamment contrôlées par les corticostéroïdes (5). Aucun traitement de fond n'était autorisé durant l'essai. L'essai comportait 3 phases avec une 1ère phase ouverte ou « lead-in » phase de 6 semaines où tous les patients recevaient le tocilizumab (8 mg/kg/2 sem), une 2ème phase de randomisation en double aveugle des répondeurs ACRPedi30+CRP < 5 mg/l, recevant le tocilizumab ou le placebo (12 semaines), et une 3ème phase d'extension en ouvert de 48 semaines (les patients en rechute -non maintien de la réponse ACRPedi30 et/ou CRP > 15 mg/l- sous placebo durant la phase de double aveugle, rentraient automatiquement dans la 3ème phase). A l'issue de la 1ère phase, les réponses ACRPedi30, 50, 70 étaient de 91%, 86% et 68% respectivement. Parmi les 43 patients randomisés en 2^{ème} phase, 17% (4/23) des patients dans le groupe placebo et 80% (16/20) des patients dans le groupe tocilizumab ont maintenu une réponse ACRPedi30 et une CRP < 15 mg/l ($p < 0,001$). À la fin de la 3ème phase portant sur 48 patients, les réponses ACRPedi30, 50, 70 étaient de 100%, 95% et 90%, respectivement. Ces données confirment que le blocage de l'IL-6 induit une amélioration significative de l'état de santé des patients souffrant d'AJI systémique.

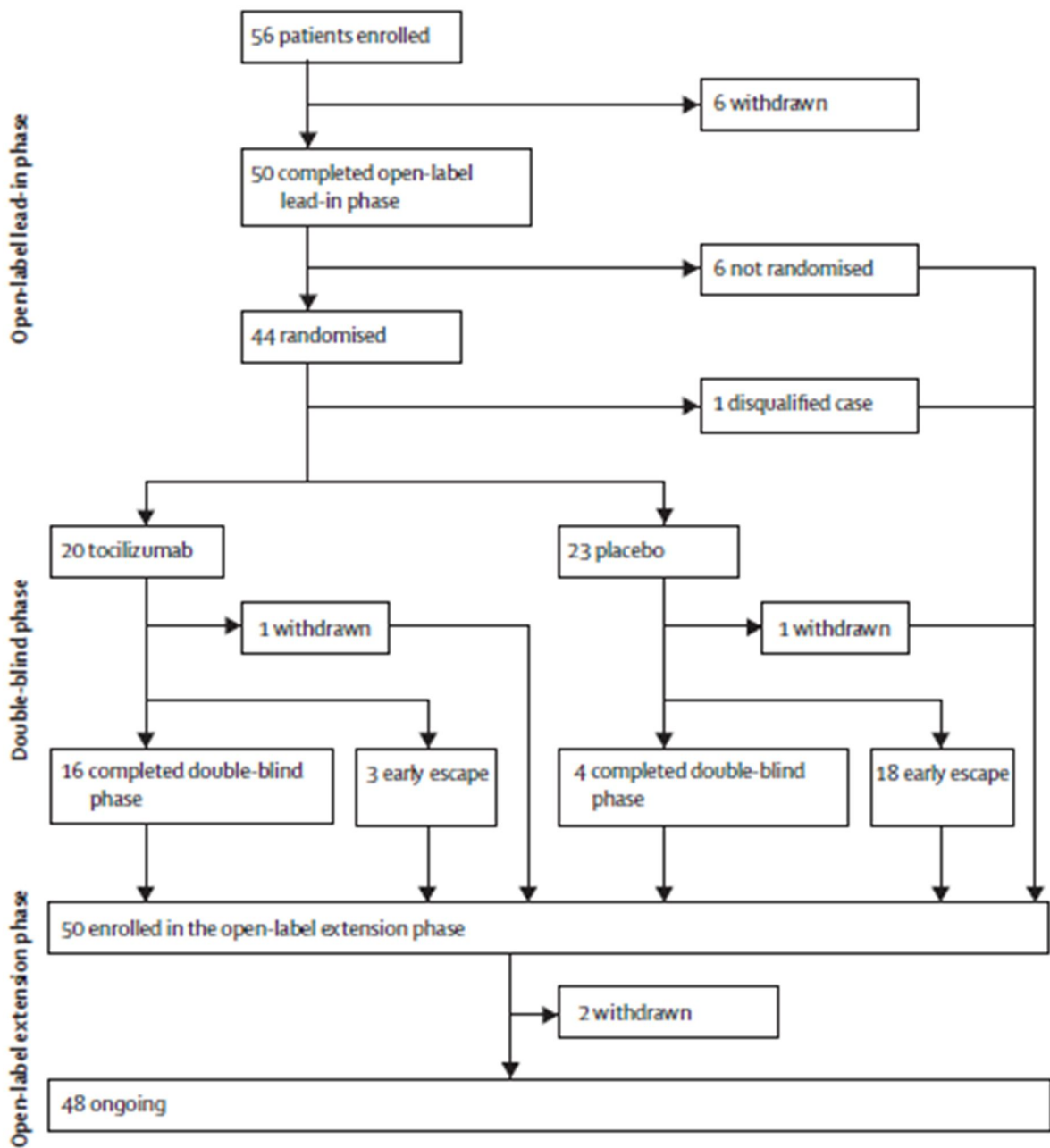
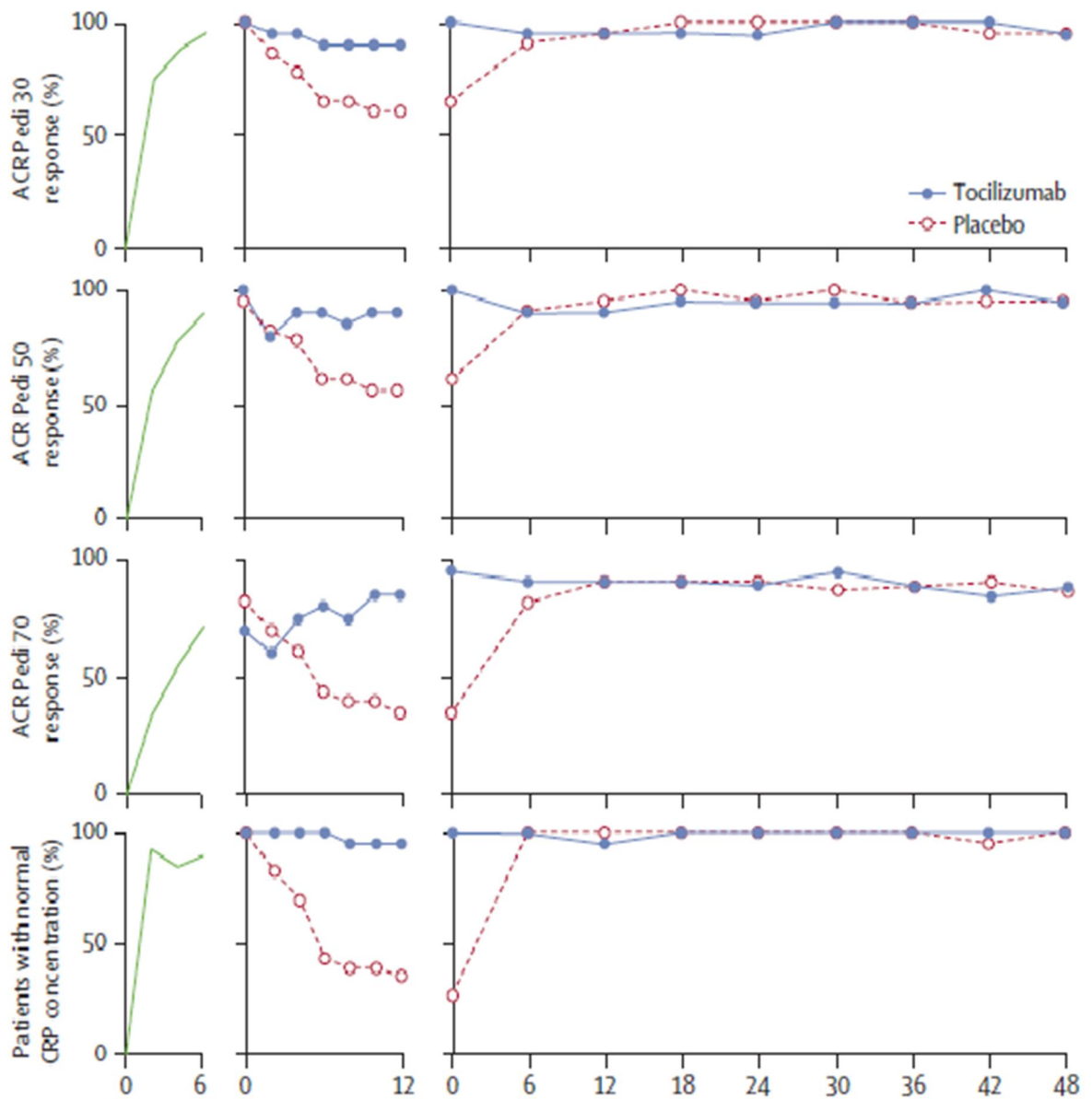


Figure 1 : organigramme regroupant les 3 phases de l'étude de yokota et al.



Courbe 5 : efficacité et réponses ACR pédiatrique durant les 3 phases de l'étude.

➤ Les résultats préliminaires de l'étude TENDER de phase III internationale ont été présentés au congrès de l'EULAR à Berlin concernant l'efficacité et tolérance du TCZ dans l'AJI systémique à 2 ans (3) :

112 patients atteints d'AJI systémique active depuis au moins 6 mois, âgés de 2 à 17 ans, ont été randomisés en 2 bras dans la partie I : bras A traité par TCZ (n=75 avec 8 mg/kg/15j pour les poids \geq 30 kg et 12 mg/kg/15j pour les poids<30 kg) ou bras B par placebo (n=37) pendant 3 mois ; en partie II : traitement par TCZ en ouvert de tous les patients jusqu'à 2 ans. Réduction des doses de corticoïdes associées selon des critères et un schéma pré-défini. 61 patients ont reçu 2 ans de TCZ, 32 étaient en cours de traitement et 20 patients ont été exclus dont 9 pour des raisons de sécurité, 5 pour une mauvaise réponse, 6 raisons autres. Dans la cohorte, la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 5.2 ans avec un nombre d'articulations actives de 20 à baseline, et de la fièvre chez 43%. A 2 ans, 88% et 71% des patients ont atteint un ACRPédi 70 et 90 respectivement et 60% ont arrêté toute corticothérapie. Les auteurs concluent que le TCZ est efficace à 2 ans et que son profil de tolérance reste inchangé à 2 ans par rapport aux études précédentes.

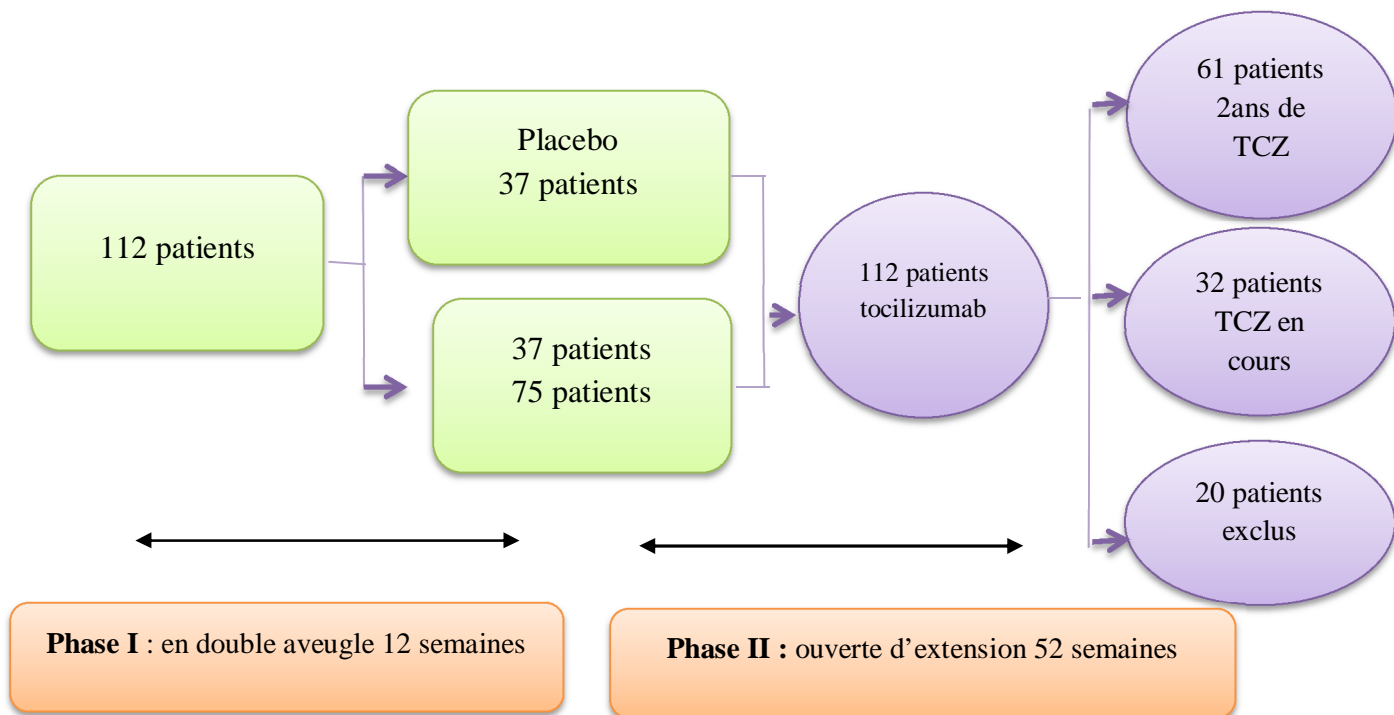
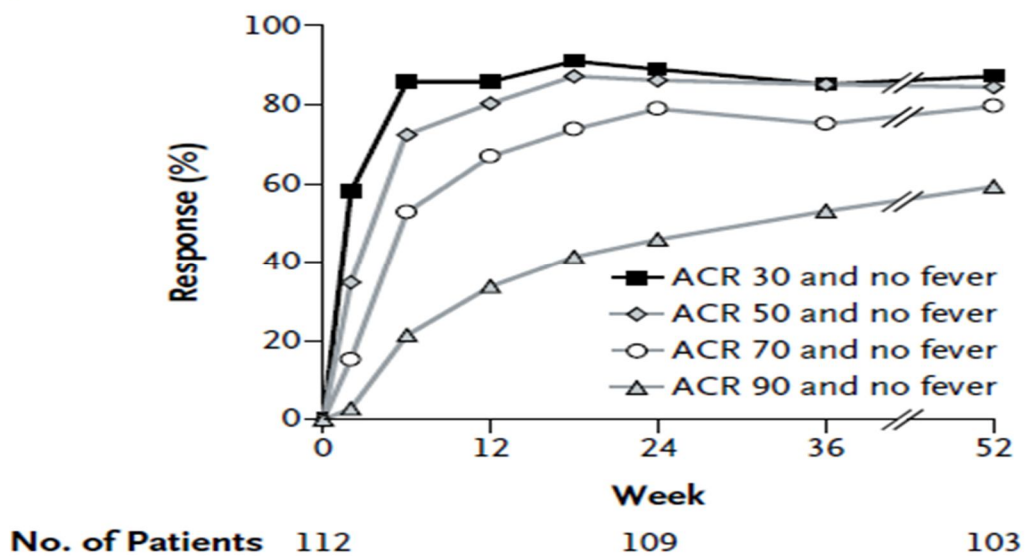


Figure 2 : organigramme regroupant les deux phases de l'étude TENDER.



Courbe 6: évolution des réponses ACR pédiatriques sous tocilizumab dans l'étude TENDER.

Une étude française de C. Le Stradic réalisée dans le service de pédiatrie générale et rhumatologie pédiatrique, centre de référence des maladies auto-inflammatoires (CEREMAI), université de Paris Sud, CHU de Bicêtre (4):

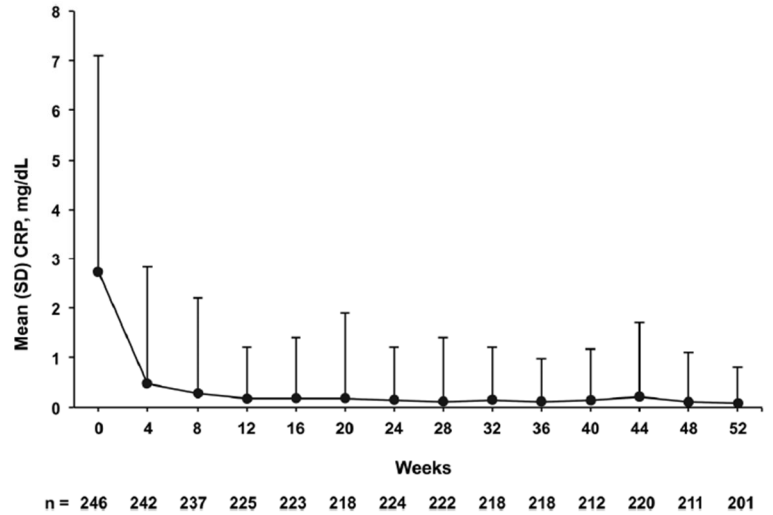
➤ 8 patients âgés de 3 à 21 ans, tous suivis dans le même centre. La période d'observation a débuté en février 2008 et s'est terminée en août 2012. Six de ces patients étaient traités pour une AJI-S et 2 pour une maladie de Castelman multicentrique (MCD). Les patients traités pour AJI-S recevaient une dose de 12 mg/kg pour un poids inférieur à 30 kg et de 8 mg/kg pour un poids supérieur à 30 kg. La dose a été augmentée à 10 mg/kg chez un patient en raison d'une efficacité insuffisante. Les patients traités pour MCD recevaient une dose de 8 mg/kg. Les perfusions étaient réalisées toutes les 2 à 4 semaines.

➤ Dans l'AJI-S, l'efficacité du traitement a été définie comme totale lorsqu'il y avait une disparition de la fièvre, de l'éruption cutanée et des arthrites et partielle si on constatait une amélioration clinique mais la persistance d'arthrites ou d'arthralgies. Dans la MCD, l'efficacité totale a été définie par la disparition du syndrome tumoral et de la fièvre ; l'efficacité partielle par l'amélioration clinique avec la régression du syndrome tumoral.

L'efficacité du traitement par TCZ a été partielle chez 4 patients traités pour AJI-S et chez les 2 patients traités pour une MCD. L'efficacité a été totale chez 2 patients traités pour AJI-S.

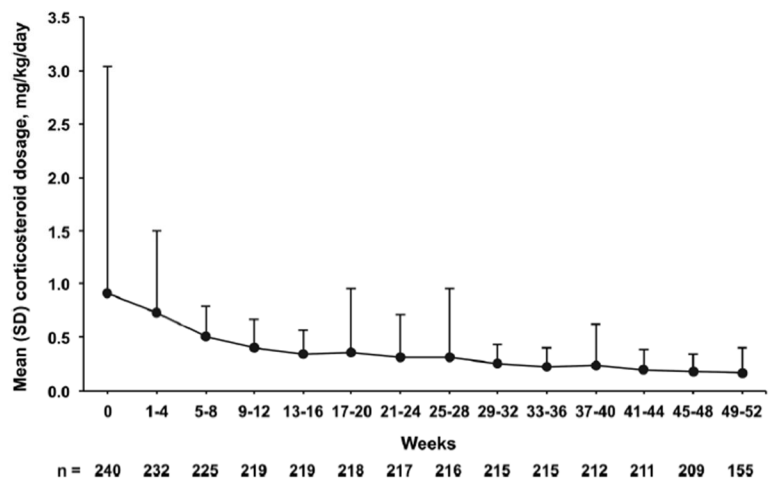
Dans une étude récente de Yokota et al. (9) évaluant l'efficacité et la tolérance de tocilizumab chez les patients ayant une AJI systémique au Japon. L'étude a duré 52 semaines et a porté sur 417 patients. A 52 semaines la fièvre et les rashs cutanés se sont améliorés significativement passant de 54.6% à 5.6% et de 43% à 5.6% respectivement. La CRP est revenue dans les normes pour 90.5% des patients après 4 semaines, 96.2% après 8 semaines et 99% des patients après 52 semaines. 19 patients (12.3%) parmi les 155 qui recevaient la corticothérapie au début de l'étude ont été sevrés de ce traitement à 52 semaines.

Figure 1 Mean CRP levels in patients with sJIA treated with TCZ from baseline to week 52. Bars represent SD. CRP, C reactive protein; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; TCZ, tocilizumab.



Courbe 7 : évolution de la CRP chez les patients sous tocilizumab dans l'étude de Yokota et al.

Figure 2 Mean daily corticosteroid use from baseline to week 52. Bars represent SD.

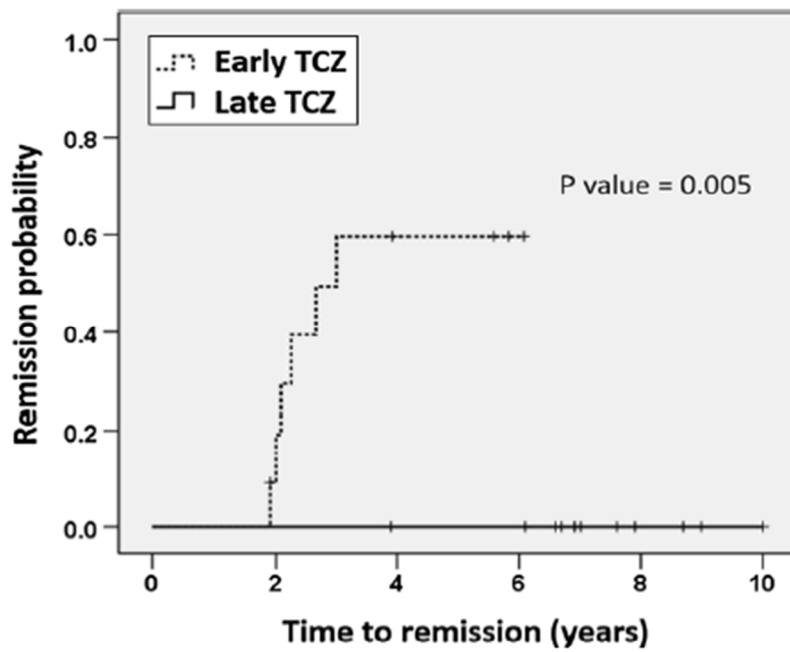


Courbe 8 : dégression de la corticothérapie chez les patients sous tocilizumab au cours de l'étude de Yokota et al.

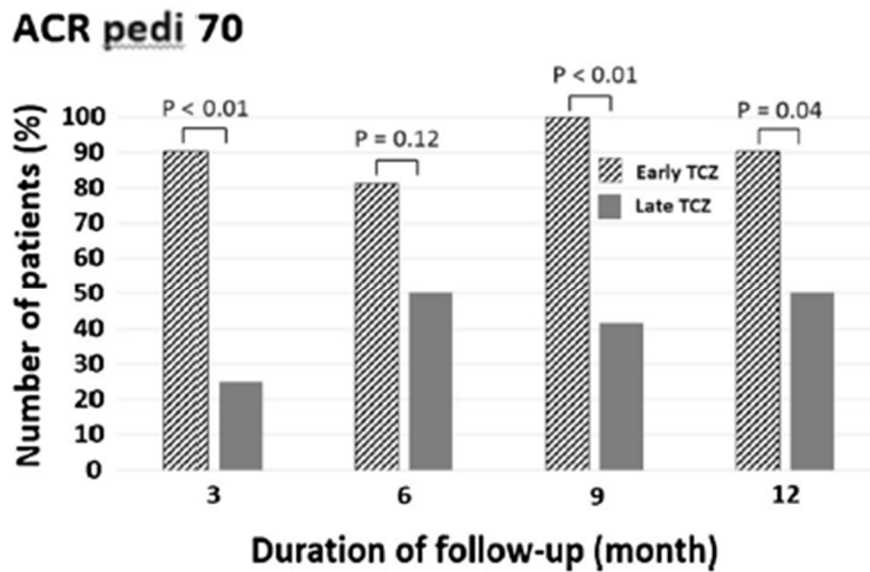
Une étude réalisée à Thailand entre 2011 et 2015 comparant les réponses sous tocilizumab entre un groupe d'AJI systémique recevant le traitement tardivement et un autre précocement. (10).

Dans cette étude les 23 patients inclus ont été réparti en 2 groupes : le premier recevait le tocilizumab en 1^{ère} intension et dès que le traitement est indiqué alors que le 2^{ème} groupe recevait tocilizumab 6 mois après son indication. A la fin de l'étude, le groupe recevant le tocilizumab précocement avait un pourcentage de rémission de 54.5% alors que cette dernière n'était pas obtenue chez aucun patient dans le 2^{ème} groupe. Les réponses ACR p_{édi} 30, 50, 70 dans le groupe recevant tocilizumab précocement étaient supérieures de celles notées dans le groupe recevant le traitement tardivement (graphique 12) (10).

Ce délai entre le début de la maladie et le début de tocilizumab très long affecte de façon négative l'évolution de la maladie et l'amélioration sous tocilizumab, et peut favoriser l'installation des complications aussi bien de la maladie que de la corticothérapie au long cours notamment le retard de croissance et les lésions articulaires.



Courbe 9 : courbe analysant la rémission dans chaque groupe dans l'étude thaïlandaise.



Graphique 14 : comparaison de la réponse ACR pédi 70 entre le groupe recevant le tocilizumab précocement et celui recevant le traitement tardivement.

Dans notre étude 12 patients sur 16 qui ont reçu le tocilizumab avaient une arthrite systémique (soit 75%) :

- Le tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie chez 10 patients parmi les 12 avec :
 - A M3 un ACR pédi 50 était atteint chez 91.66 % des patients, ACR pédi 70 chez 66.66% et ACR pédi 90 chez 8.33% des patients.
 - A M6 un ACR pédi 50 était atteint chez 66.66% des cas, ACR pédi 70 chez 66.66% et ACR pédi 90 chez 25% des cas.
- nos résultats sont corrélés à celles de la littérature notés ci-dessus. Le tocilizumab permet un bon contrôle de l'AJI forme systémique.

b- Tocilizumab et AJI d'évolution polyarticulaire :

- Les résultats du tocilizumab dans cette indication ont fait l'objet d'une présentation au congrès de l'ACR en octobre 2006 (6). Dix-neuf patients âgés de 3 à 19 ans, ayant une AJI oligoarticulaire étendue ou une AJI polyarticulaire, ont reçu du tocilizumab en monothérapie à la dose de 8mg/kg toutes les 4 semaines pour une durée de 12 semaines, en ouvert. La réponse ACRPédi30, 50, 70 à S12 était respectivement de 95%, 95% et 58%. Ces résultats préliminaires très favorables semblent justifier l'utilisation du tocilizumab dans les AJI d'évolution polyarticulaire dans le cadre d'essais thérapeutiques internationaux de phase III.

- Essai CHERISH [7, 8] est une étude international multicentrique faite de 3 phases, testant le Tocilizumab dans les AJI actives d'évolution polyarticulaire, à partir de l'âge de 2 ans à la dose de 8 ou 10mg/kg 1 fois/mois si poids <30kg et 8mg/kg 1 fois/mois si poids >30kg. Cet essai comportait une phase ouverte initiale pendant 16 semaines (n=188), suivie d'une randomisation des répondeurs ACR Pédi 30 en double aveugle contre placebo durant 24 semaines (n=166) et une 3^{ème} phase d'extension ouverte durant 64 semaines. Les résultats à 40 semaines ont été présentés. Ont été inclus 188 enfants (dont 77% de filles) et 166 bons répondeurs ont été randomisés. Ainsi, 15 patients (8%) sont sortis prématurément de la phase de double aveugle pour insuffisance primaire d'efficacité, 3 pour effets indésirables, 4 pour une autre raison.

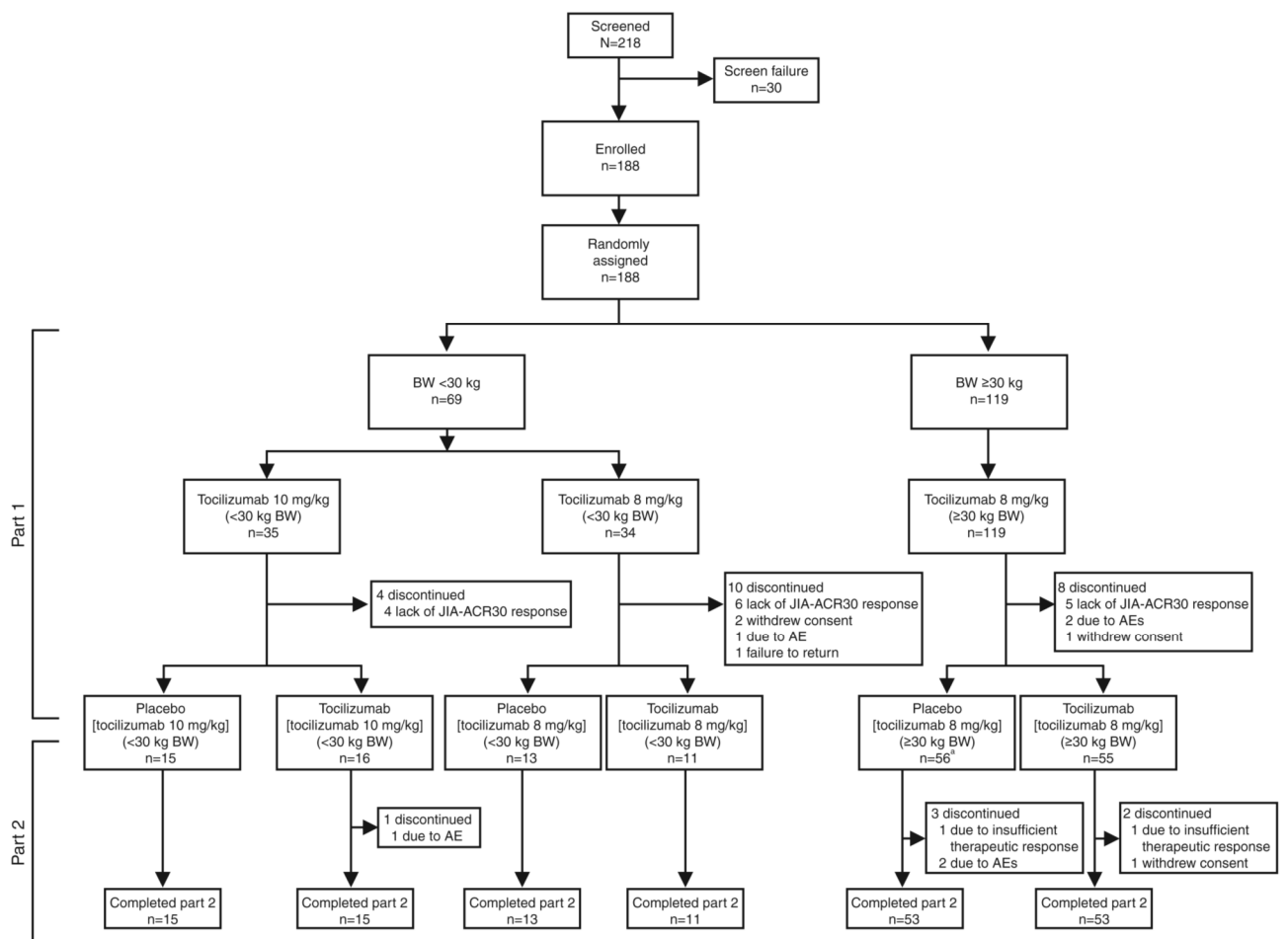
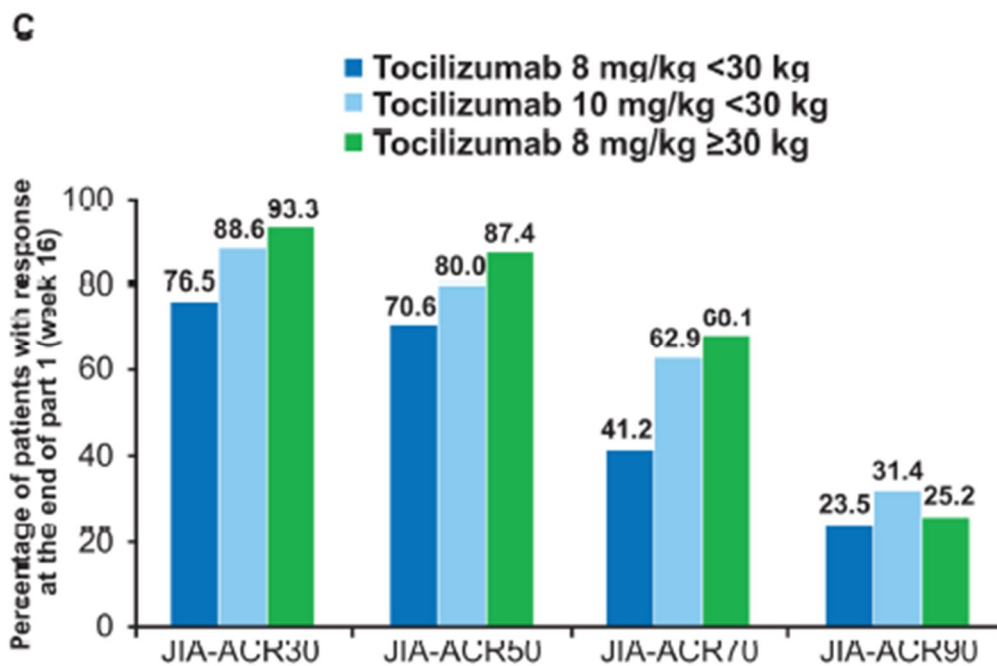


Figure 3 : organigramme montrant le déroulement de l'étude CHERICH.

Le pourcentage des patients avec des réponses ACR pédi 30, 70, 90 à la fin de la phase I était 89.4%, 62.2% et 26.1% respectivement,

A 40 semaines, l'objectif primaire a été atteint avec un niveau de réponse ACR Pédi 30/50/70 significativement plus élevé sous Tocilizumab par rapport au placebo avec des réponses ACR pédi 70 et 90 à 78% et 48.8 % respectivement. Le dosage 10 mg/kg a montré une plus grande efficacité que 8 mg/kg pour les poids <30kg (7, 8).



Graphique 15 : pourcentage des patients avec les réponses ACR à la fin de la phase I (16 semaines).

- **Dans notre étude** 3 patients sur 16 qui ont reçu le tocilizumab avaient une AJI d'évolution polyarticulaire (soit 18.75%) :
 - Le tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie chez 2 enfants (soit 66.66%) avec :

- A M3 une réponse ACR pédi 50 a été observée chez 100% des cas, une réponse ACR pédi 70 chez 66.66% et une réponse ACR pédi 90 chez 33.33% des cas.
- A M6 une réponse ACR pédi 50, 70 et 90 a été noté chez 66.66%, 66.66% et 33.33% respectivement.
- nos résultats rejoignent celles de la littérature notés ci-dessus, le tocilizumab a prouvé son efficacité dans le traitement de l’AJI d’évolution polyarthriculaire.

Le 16^{ème} cas dans notre étude s’agissait d’une spondylarthropathie, le tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie avec un score de Guanini à 70% à M6.

c- Tocilizumab et séquelles :

Le tocilizumab aurait aussi la capacité d’empêcher la progression des lésions articulaires structurales ; la première description de l’effet du tocilizumab (8 mg/kg/2 sem) sur les lésions radiologiques des AJI systémiques présentée à l’EULAR en juin 2009, porte sur 20 patients (15). Toutes les grosses articulations ont été radiographiées avant et sous traitement, avec une durée moyenne de traitement de 41 mois. Cette étude a montré une amélioration nette de l’ostéoporose périarticulaire, du gonflement, mais aussi du pincement et des érosions articulaires, chez des patients qui ont tous répondu sur le plan clinique et biologique.

Une 2^{ème} étude portant sur 9 AJI systémique a rapporté une amélioration complète de la plupart des anomalies radiologiques évaluées sauf pour les anomalies de croissance localisées. Une aggravation des dégâts articulaires a été rapportée dans 11% de la totalité des articulations dans cette étude (31).

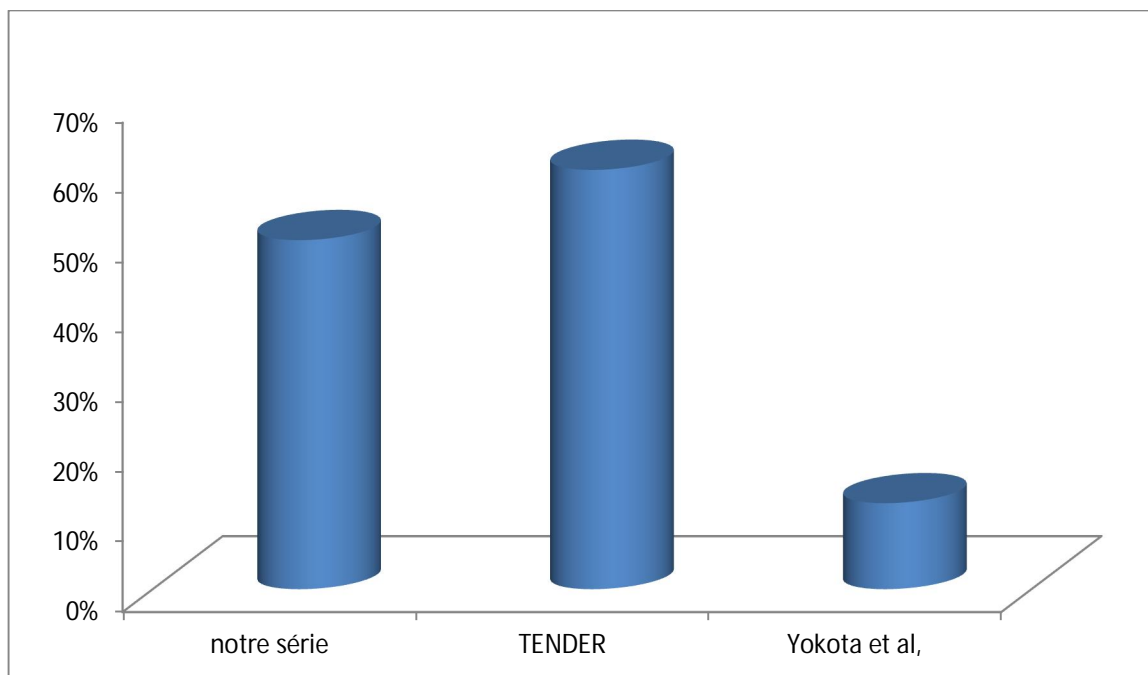
Enfin, le tocilizumab réduit les complications extra-articulaires de la maladie, avec en particulier une reprise très significative de la croissance staturale, une diminution de l'ostéoporose et une prévention efficace de l'amylose systémique (16-17).

Le premier résultat prospectif de l'effet du tocilizumab sur la progression structurale dans les AJI polyarticulaires a été présenté au congrès de l'EULAR en juin 2009 (18), il portait sur 3 AJI (6-19 ans) qui ont reçu le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg/2 sem pendant 24 à 31 mois. Cette étude a rapporté à la fois une excellente réponse en termes de nombre d'articulations gonflées et douloureuses et des paramètres inflammatoires biologiques, et une diminution du pincement articulaire sur plus de la moitié des articulations atteintes. Selon ces essais Le blocage de l'IL-6 chez ces patients pourrait donc réduire voire inverser la progression radiologique des lésions articulaires.

Contrairement, une étude rétrospective plus récente de Aoki et al. portant sur 40 patients n'a rapporté aucune amélioration des scores articulaires radiographiques chez les AJI systémique sous tocilizumab (32).

d- Tocilizumab et corticothérapie :

- Dans notre étude le tocilizumab a permis un sevrage cortisonique chez 8 patients soit 50%.
- dans l'étude TENDER, 60% des cas ont arrêtés toute corticothérapie (3).
- 19 patients (12.3%) parmi les 155 qui recevaient la corticothérapie au début de l'étude récente de YOKOTA et al. ont été sevrés de ce traitement à 52 semaines (9).



Graphique 16 : sevrage cortisonique dans notre série en comparaison avec d'autres études.

2- Tolérance :

a- Pour l'AJI systémique :

➤ **Dans les phases II, III de l'étude à long terme** dans les AJI systémiques les effets indésirables les plus fréquents sont les rhinopharyngites, les infections des voies aériennes supérieures et gastroentérites, les réactions cutanées, ainsi que les élévations modérées et transitoires des transaminases, augmentation du cholestérol total, neutropénie et thrombopénie, en particulier chez les patients co-traités par méthotrexate (2-3-5-11-9).

• Dans l'étude TENDER (3) : la majorité des effets indésirables s'agissaient des infections, surtout les rhinopharyngites (59%), les infections des voies aériennes supérieures (34%), et les gastroentérites (29%), La survenue de réactions cutanées modérées à la perfusion a été rapportée dans 18% des cas.

Les anomalies biologiques étaient : élévation des transaminases (20-30%), neutropénie (17%) et perturbation des taux de cholestérol total (31%).

Des effets indésirables graves ont conduit à l'arrêt du traitement chez 6 patients, 3 syndromes d'activation macrophagique ont été rapportés.

2 patients sont décédés durant le traitement, un par un pneumothorax à 50 semaines, et un 2^{ème} patient par un sepsis streptococcique à 104 semaines de traitement (3).

- Dans une étude récente de yokota et al. (9): les effets indésirables communs étaient : les infections en particulier les infections des voies aériennes supérieures, les gastroentérites et les bronchites. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient la thrombopénie et la leucopénie. Ces effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement chez 4.1 % des cas.

Les effets du tocilizumab sur l'immunité, en particulier son immunogénicité (production d'anticorps anti-tocilizumab d'isotype IgE), mais également son effet lymphopéniant devraient être attentivement recherchés et surveillés chez ces patients souvent très immunodéprimés par des années de maladie fortement corticodépendante.

Aucun cas d'infection tuberculeuse ou opportuniste, de cancer, ou de maladie autoimmune n'a pour le moment été déclaré chez les enfants traités par tocilizumab.

➤ **L'étude française de C. Le Stradic (4):**

Tous les effets indésirables cliniques ont été faibles à modérés, il s'agissait essentiellement de céphalées, varicelle, eczéma, convulsion, echymoses.

Il n'y a pas eu de cas de syndrome d'activation macrophagique ni de réaction anaphylactique. Le Tocilizumab n'a jamais été arrêté pour effet indésirable clinique.

La neutropénie a été l'effet indésirable biologique le plus fréquent, nécessitant parfois des ajustements de dose. Thrombopénie, lymphopénie et augmentation des enzymes hépatiques ont également été notées sans qu'il y ait eu modification du traitement (4).

➤ **Dans notre série :**

Les effets indésirables notés étaient :

- Infections : Une pneumopathie (6.25%), une gastrite antrale à HP.
- Cutané : prurit généralisé et un rash cutané avec œdème du visage réversible après l'arrêt de la perfusion.
- Hémorragique : un patient a présenté un syndrome hémorragique (épistaxis et gingivorragie de moyenne abondance) dans un service adulte de rhumatologie du fait du surdosage.
- Biologique : thrombopénie réversible notée chez 2 patients (12.50%).

Ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement chez nos patients étant donné leurs caractères réversibles.

On a noté dans notre étude un décès par hépatite A fulminante survenue 1 an après le début de tocilizumab avec évolution favorable de façon spectaculaire de la maladie, cependant aucun décès par hépatite A ou par IHC n'a été rapporté dans la littérature donc on ne peut pas parler de relation cause-effet entre ce décès et le tocilizumab.

b- Pour l'AJI d'évolution polyarticulaire :

L'expérience du tocilizumab dans la littérature dans l'AJI d'évolution polyarticulaire (formes oligoarticulaire étendue et polyarticulaire) rejoint celle des enfants traités pour AJI systémique, avec essentiellement des infections communes des VAS, et des augmentations modestes des transaminases et des lipides sériques (6, 7, 8).

➤ Dans l'étude CHERICH (7,8) : 159 (soit 84.6%) participants ont rapporté au moins un effet indésirable. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient élévation des transaminases (4.2%), neutropénie (3.7%) et thrombopénie (1%). LDL cholestérol était supérieur à 110 mg/dl chez 11.4% des patients.

Aucun décès a été rapporté dans l'étude CHERICH, pas de réactions anaphylactiques et un enfant était exclu car il a développé des anticorps anti-TCZ.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 16 patients (8.5%) parmi lesquels 4 cas de pneumonie (2.1%), 2 cas de bronchite (1%), 2 cas de cellulite (1%), et un cas d'hypertension intracrânienne transitoire, un calcul urinaire et une uvéite. 7 effets indésirables graves ont conduit à l'arrêt du traitement.

Dans notre étude : chez les 3 patients traités pour AJI polyarticulaire, aucun effet indésirable n'a été noté.

En conclusion : les effets indésirables du Tocilizumab dans les AJIs et Celles d'évolution polyarticulaire étaient superposables, faits principalement de manifestations infectieuses et cutanées, de neutropénie, de thrombopénie réversible. De cela on peut conclure que le tocilizumab a un bon profil de tolérance dans l'AJI systémique et d'évolution polyarticulaire.



Conclusion



L'anti-IL6 est un anticorps humanisé utilisé depuis son autorisation de mise sur le marché en 2011 pour le traitement de certains rhumatismes inflammatoires juvéniles pour les enfants de plus de 2 ans à la dose de 8 à 12 mg/kg/15jr. Ce médicament très prometteur a prouvé son efficacité dans le traitement de ces maladies rhumatismales et ses indications ne cessent de s'élargir avec le temps.

A travers une étude descriptive et analytique avec suivi longitudinal prospectif des patients réalisée au niveau du service de pédiatrie IV et à la consultation de rhumatologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, CHU Ibn Sina, on a essayé de faire une approche des 16 patients ayant reçu l'anti-IL6 sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique, et d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

L'analyse de ces patients ayant reçu le tocilizumab avait montré :

Sur le plan épidémiologique:

- ✓ Il y avait une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio Garçons/ Filles de 1,6
- ✓ L'âge moyen au moment du diagnostic était de 5,02 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 13 ans.
- ✓ La médiane du délai diagnostic était de 2,3 ans. Les diagnostics les plus précoces se sont posés à 6 mois et Le diagnostic le plus tardif a été posé à 8 ans.
- ✓ Age moyen de début de la biothérapie par rapport au début de la maladie était 6 ans.

Sur le plan antécédents :

- ✓ Les antécédents personnels les plus rapportés dans notre série étaient la notion de consanguinité familiale notée chez 31.25% de nos patients.
- ✓ Un patient atteint d'une arthrite systémique avait une sœur ayant la même maladie.

Sur le plan clinique :

16 enfants ont reçu un traitement par tocilizumab :

- 75 % présentaient une AJI systémique,
- 6.25% une polyarthrite avec FR,
- 12.50 % une polyarthrite sans FR,
- 6.25 % une spondylarthropathie juvénile

✓ L'atteinte articulaire :

- Les arthrites ont été observées chez tous nos patients.
- La fièvre a été notée chez 87.50% de nos malades.
- Une déformation articulaire a été notée chez 4 de nos patients (soit 25%).

✓ L'atteinte cutanée :

12.5 % de nos patients ayant une AS avaient présenté Un rash cutané au moment de la fièvre.

✓ **L'atteinte Cardiaque :**

L'atteinte cardiaque était observée essentiellement lors des poussées chez 7 cas (soit 43.75%) à type de péricardite de petite abondance (3 patients) et de moyenne abondance (1 patient), hypertrophie des cavités cardiaques, cardiomyopathie dilatée des ventricules, IT minime, IM légère.

✓ **L'atteinte oculaire :**

On a noté la survenue de d'une cataracte chez 2 cas d'AS qui ont reçu la corticothérapie au long cours.

Sur le plan paraclinique :

- ✓ Avant l'anti-IL6, un syndrome inflammatoire biologique a été enregistré:
 - Une VS accélérée chez 100% des cas.
 - Une CRP positive chez 100% des cas.
 - Une anémie hypochrome microcytaire chez 68.7% des cas
 - Une hyperleucocytose à prédominance neutrophile observée dans 68.7% des cas.
 - Une thrombocytose a été retrouvée chez 64% des cas.
- ✓ Le bilan immunologique (AAN et FR) était positif chez un seul cas (6.25%) ayant une polyarthrite séropositive.
- ✓ Les lésions radiologiques ont été constatées chez 43.75 % des cas, dont 18.75% avaient des atteintes sévères (stade III et IV de Steinbroker).

Sur le plan thérapeutique (traitement reçu avant l'anti-IL6) :

✓ **Les AINS**, et en particulier le Diclofenac, associé ou non aux antalgiques constituaient le principal traitement de première ligne chez nos patients, 56.25% de nos malades les avaient reçu.

✓ **La corticothérapie** orale a été utilisée chez 13 malades (soit 81.25 %). 9 enfants (soit 56.25%), avaient présentait des poussée sévère de la maladie avec un syndrome inflammatoire clinique et biologique important, et des épanchements péricardiques ayant nécessité des bolus de corticothérapie.

✓ **Le MTX** était le traitement immunosuppresseur le plus utilisé comme traitement de fond. Le nombre de patients ayant reçu le MTX était de 14 malades (soit 87.50%)

- Les principales indications étaient la cortico-dépendance et l'inefficacité des AINS et des corticoïdes avec la persistance des signes articulaires et du syndrome inflammatoire.

✓ **Traitement chirurgical :**

Dans notre série, un seul cas a été opéré par la mise en place d'une prothèse de la hanche (c'était un cas de polyarthrite séronégative avec coxite destructrice (soit 6.25%))

✓ **Rééducation physique :**

Tous les patients ont bénéficié d'une rééducation isométrique lors de l'hospitalisation, ensuite prescrite à titre externe.

✓ **Biothérapie :**

6 malades avaient reçu d'autres molécules de biothérapie que l'anti-IL6 :

- 5 patients (31.25%) avaient reçu l'Etanercept avant tocilizumab à la dose de 25mg/semaine.
- Adalimumab reçu par un seul patient (6.25%) avant tocilizumab à la dose de 40mg/15jours.
- Anakinra : indiqué chez 5 patients à la dose de 50 à 100 mg/jr après l'échec du tocilizumab.

Sur le plan efficacité –tolérance de l'anti-IL6 :

✓ **Les indications de l'anti-IL6 :**

Dans notre série, l'anti-IL6 était utilisé chez :

- 12 patients ayant une AS (soit 75%).
- 3 patients ayant une AJI forme polyarticulaire (soit 18.75%).
- 1 patient ayant une SPA juvénile (6.25%).

Il était indiqué devant l'inefficacité des traitements antérieurs notamment les AINS, les corticoïdes, les immunosuppresseurs ainsi que les autres molécules de la biothérapie.

✓ **Efficacité de l'anti-IL6 :**

Le Tocilizumab a permis un bon contrôle de :

- L'arthrite systémique chez 8 patients parmi 12 AS inclus dans notre étude (soit 66.66%) avec ACR pédi 50,70 et 90 à 66.66%, 66.66% et 25% respectivement à 6 mois de traitement.

- La forme polyarticulaire chez 2 patients parmi les 3 inclus dans notre étude (soit 66.66%) avec ACR pédi 50, 70 et 90 à 66.66%, 66.66% et 33.33% respectivement à 6 mois de traitement.
- La SPA juvénile : 1/1 avec score de Guanini à 6 mois à 70% (soit 100%)

✓ **Tolérance de l'anti-IL6 :**

La tolérance de la biothérapie semblait globalement satisfaisante. Les effets indésirables constatés chez 6 cas (soit 37.5%) dans notre série étaient : léger malaise, réaction cutanée, infection pulmonaire, gastrite à HP, syndrome hémorragique, et thrombopénie notée chez 2 patients. Ils sont de gravité faible à modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

On a noté un décès chez un cas d'AS dans un tableau d'IHC suite à une hépatite A sévère, cependant il est difficile de relier le décès à l'anti-IL6 étant donné que l'hépatite A est survenue 1 an après le début d'anti-IL6.



Résumés



RESUME

Titre : Les anti-IL6 en rhumatologie pédiatrique : efficacité et tolérance (Expérience de l'Hôpital d'Enfants de Rabat).

Auteur: Hayat Zailachi.

Mots clés : Anti-IL6 –Arthrite juvénile idiopathique –Efficacité –Tolérance.

Introduction : L'anti-IL6 est un anticorps humanisé dirigé contre une cytokine pro-inflammatoire (IL6). Ce traitement a considérablement amélioré la prise en charge des AJI et en particulier la forme systémique d'AJI.

L'objectif de notre travail est d'apprécier l'efficacité et la tolérance des anti-IL6 à travers une étude descriptive et analytique avec suivi longitudinal prospectif des patients réalisée dans le Service de pédiatrie IV de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, CHU Ibn Sina.

Matériel-Méthodes : des fiches d'exploitation ont été élaborées comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des cas sous anti-IL6.

Résultats-discussion : 16 enfants ont reçu un traitement par tocilizumab, 75 % présentaient une AJI systémique, 6.25% une polyarthrite avec FR, 12.5 % une polyarthrite sans FR et 6.25% une spondylarthropathie juvénile.

Le délai moyen de mise sous anti-IL6 était de 16 mois [8-36]. On a noté une nette amélioration clinique et biologique pour 68.75 % des patients et un échec de traitement pour 31.25% des cas.

Le tocilizumab était efficace dans l'arthrite systémique, la forme polyarticulaire d'AJI et dans la SPA juvénile.

Les effets indésirables relevés: léger malaise, réaction cutanée, infection pulmonaire, gastrite à HP, syndrome hémorragique, et thrombopénie chez 2 patients. Ils étaient de gravité faible à modérée et réversible n'entraînant pas l'interruption du traitement.

Une de nos patients est décédée par hépatite A fulminante 1 an après le début de traitement par tocilizumab.

Conclusion : l'anti-IL6 a prouvé son efficacité dans l'AS et la forme polyarticulaire et ses indications ne cessent de s'élargir avec les études multicentriques en cours pour mieux apprécier la tolérance et l'efficacité à long terme de cette alternative thérapeutique.

ABSTRACT

Title: Anti-interleukins in pediatric rheumatology: efficacy and tolerance (Experience of Children's Hospital of Rabat).

Author: Zailachi hayat.

Keywords: Anti-IL6 - Juvenile idiopathic arthritis - Efficacy - Tolerance.

Introduction: Anti-IL6 is a humanized antibody directed against an inflammatory cytokine (IL6). This treatment has greatly improved the management of rheumatic diseases and auto-inflammatory of children, especially systemic juvenile idiopathic arthritis.

The objective of this work is to value the efficacy and tolerance of anti-IL6, through a retrospective and descriptive study performed in the Department of Pediatrics IV and pediatric rheumatology consultation of Rabat children's hospital, CHU Ibn sina.

Material –Methods: observations and Exploration fiche were developed including the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic of diagnosed cases and their evolution under anti-interleukins 6.

Results-discussion: 16 children has received treatment with anti-IL6; 75% had systemic JIA, 6.25% Rheumatoid factor-positive polyarthritis, 12.50% Rheumatoid factor-négative polyarthritis and 6.25% juvenile spondyloarthropathy.

The mean time when children were under anti-IL6 was 16 months [8-36]. There was a clear clinical and biological improvement of 68.75% of patients and a treatment failure at 31.25% of cases.

Tocilizumab was effective at systemic JIA, polyarthritis JIA and juvenile spondyloarthropathy.

The side effects noticed were: Slight discomfort, skin reaction, pulmonary infection, and, Gastritis in HP, Hemorrhagic syndrome and thrombocytopenia noticed with 2 patients.

Gravity of those side effects was Low to moderate and Reversible at the temporary cessation of treatment.

One of our patients died because of severe hepatitis A 1 year after the beginning of the treatment.

Conclusion: Anti-IL6 has proved its effectiveness at systemic and polyarthritis JIA and its indications are constantly expanding with multicenter studies underway to better assess the safety and the effectiveness of this therapeutic process in the longer term.

ملخص:

العنوان: مضادات الأنترلوكينات 6 في علاج الروماتيزم لدى الأطفال: فعالية وسلامة الاستعمال (تجربة مستشفى الأطفال بالرباط).

الكاتبة: حياة الزيلاشي.

الكلمات الأساسية: مضادات الأنترلوكينات 6 - التهاب المفاصل الشبابي الغامض . فعالية . سلامة الاستعمال.

مقدمة: مضاد الأنترلوكين 6 هو مضاد جسم موجه ضد سيتوكين موالي للالتهاب (انترلوكين 6). وقد ساهم هذا الدواء في علاج الأمراض الروماتيزمية والالتهاب الذاتي للأطفال، وخصوصا التهاب المفاصل الجهازي.

الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية وسلامة استعمال مضادات الأنترلوكينات 6 من خلال دراسة رجعية وصفية تم إجراؤها في مصلحة طب الأطفال بالرباط، التابع للمستشفى الجامعي ابن سينا.

معدات . طرق: تم وضع ملاحظات مفصلة واستمارة تحتوي على المعطيات الوبائية، السريرية، اللاسريية، والعلاجية للحالات التي تم تشخيصها، بالإضافة إلى تطور المرض تحت تأثير مضادات الأنترلوكينات 6.

نتائج . مناقشة: 16 طفلا تلقوا علاجاً بواسطة مضادات الأنترلوكينات 6، حيث كان 75% من التهاب المفاصل الجهازي. و 6.25% من التهاب المفاصل المتعدد بالعامل الروماتيزمي، و 12.50% من التهاب المفاصل المتعدد بدون العامل الروماتيزمي ، و 6.25% من التهاب المفاصل الفقار. 16 شهرا كان متوسط مدة العلاج {8 . 36}. وقد سجلنا تحسنا ملحوظا سريريا وبيولوجيا عند 68.75% من المرضى، وفشلا في العلاج عند 31.25% من الحالات. توسيليزيماب كان فعالا في التهاب المفاصل الجهازي، والتهاب المفاصل المتعدد والتهاب المفاصل الفقار.

الأعراض الجانبية الملاحظة هي: توعك خفيف، طفح جلدي، عدوى رئوية، التهاب الكبد الفيروسي الحاد أ، التهاب المعدة هيليكوباكتريلوري، متلازمة نزفية، انخفاض الصفائح الدموية لدى مريضين. هذه الأعراض كانت ذات خطورة متوسطة تختفي مع وقف العلاج المؤقت.

خلاصة: أثبتت مضادات الأنترلوكينات 6 فعاليتها في التهاب المفاصل الجهازي والمتعدد. ومجالات استعمالها في توسع مستمر، مع الدراسات المتعددة الجارية من أجل التأكيد على سلامة وفعالية هذه الوسيلة العلاجية في الأمراض الروماتيزمية والالتهاب الذاتي لدى الأطفال.



Bibliographie

- [1] P.Quartier. When should we use TNF antagonists children with rheumatic disease? *Revue du rhumatisme* 74(2007).
- [2] Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, et al. Open-label phase II trial of single, ascending doses of MRA in caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res & Ther.* 2005; 7:R1281-R1288.
- [3] De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 2-year data from TENDER, a phase III clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl3):425.
- [4] C. Le Stradic, C. Galeotti*, I. Kone´-Paut. Traitement par tocilizumab : expérience d'un centre de rhumatologie pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2014;21:1299-1304.
- [5] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371:998-1006.
- [6] Imagawa T, Takei S, Kawano Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab, an anti- IL-6 receptor monoclonal antibody, in subjects with polyarticular or oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54:168.

- [7] De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. EULAR, Berlin, 6-9 juin 2012. Abstract OP0060.
- [8] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z & al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1110-7.
- [9] Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1654-60.
- [10] Thita Pacharapakornpong· Sakda Arj - Ong Vallibhakara· Butsabong Lerkvaleekull· Soamarat Vilaiyuk1. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-016-3595-z. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
- [11] Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:818-25.
- [12] De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1158-63.

- [13] De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:DOI:10.1097/BOR.0b013e32832f1445.
- [14] S-J Wang, Y-H Yang, Y-T. Lin, C-M Yang, B.-L Chiang. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment, *Clinical Rheumatology* 2002; vol. 21, no. 5:363–368.
- [15] Inaba Y, Aoki C, Ozawa R, et al. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl3):720.
- [16] Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:231-8.
- [17] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:619-26. Aoki C, Inaba Y, Ozawa R, et al. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl3):118.
- [18] Aoki C, Inaba Y, Ozawa R, et al. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl3):118.
- [19] Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicentre cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
- [20] Recommendations HAS 2013.
- [21] Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of lowdose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.

- [22] Laxer RM, Schneider R: Systemic-onset juvenile chronic arthritis. In Oxford Textbook of Rheumatology Edited by: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass DN, Breedveld FC. Oxford: Oxford University Press; 2004 :798-810.
- [23] Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1093-101.
- [24] Gattorno M, Piccini A, Lasigliè L, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1505-15.
- [25] Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
- [26] Haines KA. Juvenile Idiopathic Arthritis Therapies in the 21st Century. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:205-11.
- [27] De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. EULAR, Berlin, 6-9 juin 2012. Abstract OP0060.
- [28] Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2997-3000.
- [29] Giannini EH, N.Ruperto, A.Ravelli et Al.Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis .*Arthritis Rheum* 1997 ;40:1202-9.

- [30] CA.Wallace, N.Ruperto, E.Giannini et al .Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis.*J Rheumatol* 2004 ;31:2290-4.
- [31] Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S: Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2013, 23:667-673.
- [32] Aoki C, Inaba, Yutaka, Choe, Hyonmin & al : Discrepancy Between Clinical and Radiological Responses to Tocilizumab Treatment in Patients with Systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2014, 41:1171-1177

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ⊙ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ⊙ وأن أحترم أساتذتي وأعتزهم لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ⊙ وأن أمارس مهنتي بوازح من ضميري وشرفي جامعة صحة مريضي هدفي الأول.
- ⊙ وأن لا أفشي الأسرار المعصودة 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مما لا يقبل من تهديد.

**مضادات الأنترلوكينات 6
في علاج الروماتيزم لدى الأطفال:
فعالية وسلامة الاستعمال
تجربة مستشفى الأطفال بالرباط
بصدد 16 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: حياة الزيلاشي

المزودة في: 12 دجنبر 1989

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الأنترلوكينات 6 - التهاب المفاصل المشيبي الغامض - فعالية - سلامة الاستعمال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أعضاء

أستاذة في طب الأطفال

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال