



**LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES DU TOCILIZUMAB
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE , DONNEES DU
REGISTRE MAROCAIN DES BIOTHERAPIES DE LA SOCIETE
MAROCAINE DE RHUMATOLOGIE (RBSMR).**

MEMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur Hajar Sahimi

Née le 23 Mars 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de : Professeur : HARZY Taoufik

Rapporteur : Pr. HASSIKOU Hassna

Session Juin 2024

Pr. HARZY Taoufik
Chef du Service de Rhumatologie
CHU Hassan II - Fes
INPE 101071603

Médecin Colonel H. HASSIKOU
Professeur de Rhumatologie
Chef de Service de Rhumatologie
Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès
INPE 101123479



**LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES DU TOCILIZUMAB
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE , DONNEES DU
REGISTRE MAROCAIN DES BIOTHERAPIES DE LA SOCIETE
MAROCAINE DE RHUMATOLOGIE (RBSMR).**

MEMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur Hajar Sahimi

Née le 23 Mars 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de : Professeur : HARZY Taoufik

Rapporteur : Pr. HASSIKOU Hassna

Session Juin 2024

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
ETUDE STATISTIQUE ET ANALYSE DES RESULTATS.....	15
1. But de l'étude :	16
2. Population :	16
3. Méthode :	17
A. Recueil des données :	17
B. Analyse statistique :	19
RESULTATS	21
I . Etude descriptive de la population étudiée :.....	22
1. Données sociodémographiques :.....	22
a. Répartition selon le sexe :	22
b. Répartition selon l'âge :.....	23
c. Répartition selon le niveau d'instruction :	23
d. Statut matrimonial :	23
e. L'activité professionnelle :.....	24
f. Répartition des patients selon le type d'assurance maladie :	25
2. Répartition selon les Comorbidités :.....	26
3. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde :	27
A. Diagnostic de la PR :	27
B. La durée d'évolution de la PR :.....	27

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

C.les caractéristiques de la PR :	28
4. Traitement concomitant au Tocilizumab :.....	33
A. Traitement symptomatique :.....	33
B.Traitement de fond :	35
5. Les complications hématologiques à l'inclusion :.....	36
6. L'évolution des anomalies hématologiques du Tocilizumab à 6 mois et à 12 mois :	38
II. Etude Analytique :.....	52
1. Analyse univarié :.....	52
DISCUSSION	54
CONCLUSION	81
RESUME	83
ANNEXES	86
BIBLIOGRAPHIE.....	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon le sexe.....	22
Figure 2: Répartition des patients selon le niveau d'instruction.....	23
Figure 3: Répartition selon le statut matrimonial.	24
Figure 4: Répartition des patients selon l'activité professionnelle.	25
Figure 5: répartition des patients selon le type d'assurance maladie.	25
Figure 6: Répartition des patients selon les comorbidités.....	26
Figure 7: Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR.	27
Figure 8: Répartition des patients selon l'EVA.	28
Figure 9: Répartition des selon les facteurs rhumatoïdes.	30
Figure 10: Répartition des patients selon le titre des AC-antiCC2.	31
Figure 11: Répartition des patients selon le caractère érosif.....	32
Figure 12: repartition des patients recevaient les AINS.	33
Figure 13: Répartition des patients recevaient corticothérapie.....	34
Figure 14: Répartition des patients selon l'association du tocilizumab aux DMARDS classique.....	35
Figure 15: Répartition des cas selon les anomalies hématologiques à l'inclusion.....	38
Figure 16: repartitions des patients selon les anomalies hématologiques à 6 mois	44
Figure 17: Répartition des patients selon les anomalie hématologiques à 12 mois	49

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Figure 18: repartitions des patients selon les anomalies hématologiques au cours du temps. 49

Figure 19: repartition des patients selon la tolérance hématologique. 50

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Évolution du taux de globules blancs chez ce patient	47
Tableau 2: Évolution du taux de plaquettes chez les patients thrombopéniques au cours du temps.	48
Tableau 3: Analyse des différentes caractéristiques de la pr chez nos patients selon l'atteinte hématologique.	52
Tableau 4: La fréquence des complications hématologiques du tocilizumab au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon les series	56
Tableau 5: Pourcentage de neutropénie selon les séries	58
Tableau 6: Le pourcentage de thrombopénie selon les séries.	73

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA: Anticorps anti-peptides citrullinés

ACR : American College of Rheumatology

ADA : : Adalimumab

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AJIp : Arthrite Juvénile Idiopathique polyarticulaire

AJIs : Arthrite Juvénile Idiopathique systémique

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM :Autorisation de mise sur le marché

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CAM : Cell Adhesion Molecule

CDAI : Clinical Disease Activity Index

CDC : Cytotoxicité Dépendant du Complément

COX : Cyclo-Oxygénase

CPA : Cellule Présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C-Réactive

CTLA4 : antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

DAS : Disease Activity Score

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

bDMARDs :biological DMARDs

bsDMARDs :biosimilar DMARDs

csDMARDs :conventional synthetic DMARDs

tsDMARDs :targeted synthetic DMARDs

ETN :Etanercept

EBV: Virus d'Epstein-Barr

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

Gp: Glycoprotéine

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL: High Density Lipoprotein

HLA: Human Leucocyte Antigen

HTA : Hypertension artérielle

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

HVB: Hépatite virale B

IDM : Infarctus du myocarde

IDR: Intra Dermo Réaction

IFN: Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

INF : Infliximab

IM : Intramusculaire

IV :Voie intraveineuse

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPD : Inter-Phalangienne Distale

IPP : Inter-Phalangienne Proximale

LB : Lymphocyte B

LDA : Low disease activity

LDL : Low Density Lipoprotein

LPS : lipopolysaccharide

LSN : Limite Supérieure Normale

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

LT : Lymphocyte T

LEFLU:leflunomide

MCP : Métacarpo–Phalangienne

MMP : Métalloprotéase

MRA : Myeloma Receptor Antagonist

MTP : Métatarso–Phalangienne

MTX : Méthotrexate

NAD : Nombre d'articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'articulations Gonflées

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PG : Prostaglandine

PNN: Polynucléaire Neutrophile

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa–B

RANK–L : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa–B ligand

RTX : Rituximab

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa–B

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

RANK-L : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand

RBSMR : registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie

SDAI: Simplified Disease Activity Index

SFR : Société Française de Rhumatologie

SMR : Service Médical Rendu

SOCS: Suppressor of Cytokine Signaling

SC : Voie sous-cutanée

SLZ: Sulfasalazine

TCZ : Tocilizumab

TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TNF: Tumor Necrosis Factor

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

VS : Vitesse de Sédimentation

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

INTRODUCTION

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

La biothérapie, cette nouvelle classe de médicament est le fruit du développement Spectaculaire de la génétique et des recherches en biologie moléculaire et cellulaire de ces dernières années.

Ces nouveaux moyens biologiques, fondés sur l'utilisation de molécules, de cellules, voire De tissus issus d'organismes vivants, ont permis d'agir au cœur de la maladie en ciblant les cytokines pro-inflammatoires eu cause dans les principaux RIC dont la polyarthrite rhumatoïde.

Parmi ces biothérapies on a le Tocilizumab ou anti-interleukine 6, un anticorps monoclonal Humanisé qui bloque l'action des Récepteurs de l'interleukine 6, utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans le traitement de la PR.

L'utilisation du Tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde a fait preuve de bonne efficacité dans les essais Randomisés. Malgré sa bonne efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, Le tocilizumab peut être responsable d'atteintes hématologiques dont les plus fréquentes sont la baisse des Polynucléaires neutrophiles et des plaquettes.

Le but de notre étude est de déterminer la Prévalence des atteintes hématologiques à 12 mois d'utilisation et de rechercher les Facteurs associés à l'apparition de ces complications chez les patients souffrant de PR et inclus dans le registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

ETUDE STATISTIQUE ET ANALYSE DES RESULTATS

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

1. But de l'étude :

Le but de notre étude est de déterminer la prévalence des atteintes hématologiques à 12 mois des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sous Tocilizumab et de rechercher les facteurs associés à l'apparition de ces complications.

2. Population :

Notre étude fait partie du registre national de biothérapie. C'est un registre historico-prospectif multicentrique des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite, traitées par des médicaments biologiques dans les 10 services universitaires de rhumatologie de Maroc,

Les patients ont été examinés tous les 6 mois sur le plan clinique et biologique pour évaluer l'efficacité et la tolérance des biologiques pendant une durée de 3 ans. Un questionnaire électronique est complété à chaque visite par l'investigateur. Le nombre de patients inclus était de 441, dont 419 patients validés ,224 patients suivis pour PR.

L'inclusion a débuté en juin 2017 et s'est terminée en janvier 2019.

Le registre de biothérapie de la société marocaine de rhumatologie(RBSMR) a inclu un total de 419 patients, parmi lesquels 224 étaient suivi pour une polyarthrite rhumatoïde répondant aux critères ACR/EULAR de 2010.

Notre étude a inclus 53 patients suivis pour une PR mis sous Tocilizumab.10 patients recevaient le Tocilizumab en monothérapie, tandis que 43 patients étaient traités avec Tocilizumab associés à un DMARDS(méthotrexate

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

,sulfasalazine ,leflunomide hydroxychloroquine) . Les résultats de l'étude ont été basés sur l'analyse des données issues de la base de données figée à une période de 12 mois.

3. Méthode :

Critères d'inclusions :

Pour être éligible, les patients doivent remplir les critères suivants :

1. Age ≥ 18 ans
2. Patients suivis en rhumatologie pour PR
3. Patients actuellement sous biothérapie : tocilizumab.
4. Consentement éclairé écrit obtenu

Critères d'exclusions :

Étaient exclus les patients PR sous biothérapie autre que le tocilizumab.

A. Recueil des données :

Les centres investigateurs ont saisi les données collectées dans un cahier d'observation électronique. Ce cahier comprenait un questionnaire standardisé concernant les caractéristiques de la population générale, l'histoire thérapeutique, l'activité de la maladie, l'apparition des effets indésirables hématologiques à la visite de 6 mois et à 12 mois.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Le cahier d'observation comprenait :

➤ Les données socio-démographiques des patients :

Identité, âge, sexe, niveau d'instruction, activité Professionnelle, les comorbidités (diabète, HTA, cardiopathie, néoplasie, automédication et maladie auto-immune, le tabagisme)

➤ Les Caractéristiques de la PR avant le début du Tocilizumab :

-La durée d'évolution

-Activité de la PR : RM, NAD, NAG, VS, CRP

-Sévérité de la maladie :

Âge jeune de début, début aigue, début poly articulaire,

Sérologie rhumatoïde fortement positif, FR, anti-CCP positif,

Érosion précoces, niveau socio-économique bas, syndrome inflammatoire important), Retentissement socioprofessionnels HAQ.

➤ Histoire thérapeutique :

-Condition d'utilisation du Tocilizumab :

Monothérapie

Association à un DMARDS (MTX, léflunomide,sulfasalazine ...),

- Les traitements antérieures avant de débiter le Tocilizumab :

-traitement symptomatique

-traitement de fond

➤ Tolérance hématologique :

-sur le plan clinique (pâleur, cutanéomuqueuse, adénopathie organomégalie, purpura , ecchymose)asthénie ,amaigrissement , AEG .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

- sur le plan biologique une anomalie de l'hémogramme concernant les différentes lignées : anémie, thrombopénie, neutropénie, bi cytopénie ,pancytopénie

B. Analyse statistique :

Plan de l'analyse statistique :

-L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version B.

-Une analyse descriptive de la population a été réalisée, concernant les caractéristiques socio-économiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques antérieurs des patients PR sous Tocilizumab.

-Evaluation la tolérance hématologique du tocilizumab à partir des données cliniques (purpura ADP, anémie, HSMG) et biologique (NFS) à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois (NFS)

-Nous avons procédé en trois étapes :

1- la première étape, les patients ont été répartis en deux groupes :

Le groupe A se compose de 10 patients, dont 9 femme et un homme , d'un âge moyen de 57 ± 7.5 ans .Parmi eux ,2 patients sont hypertendus , 1 diabétique et 2 ont une Hypercholestérolémie . La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 20 ± 9 ans .Ces patient sont traités avec du tocilizumab en monothérapie .

Le groupe B se compose de 43 patients, dont 39 femmes et 4 hommes , d'un âge moyen de 52 ± 20 ans .les ATCD retrouvés sont :7 patients sont

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

diabétiques , 5 patients tabagiques et 5 ont une Hypercholestérolémie . La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 16+/-9 ans. Ces patients sont traités avec du tocilizumab en association avec un DMARDS (18 patients sous méthotrexate ,11 leflunomide , 8 sulfasalazine ,4 hydroxychloroquine.

2 - la deuxième étape, nous avons recherché les anomalies hématologiques et les facteurs prédictifs de complications hématologiques. Pour se faire, on a créé deux sous-groupes : un sous-groupe présentant des atteintes hématologiques et un sous-groupe sans atteinte hématologique.

3- on a procédé à la comparaison des différents paramètres démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques antérieurs entre les deux groupes pour identifier les éventuels facteurs prédictifs associés à la survenue d'évènements hématologiques sous tocilizumab

-Les variables quantitatives à distribution normale ont été exprimées par leur moyenne / écart type et les variables quantitatives à distribution asymétrique par leur médiane interquartile.

-Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage/effectif.

-Une régression logistique en analyse univariée et multivariée a été réalisée pour rechercher les facteurs associés à l'atteinte hématologique.

-Le seuil significatif a été fixé à $p < 0.05$.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

RESULTATS

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

I . Etude descriptive de la population étudiée :

1. Données sociodémographiques :

Dans notre étude on a inclus 53 patients présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR/EULAR 2010, et traités par le Tocilizumab.

a. Répartition selon le sexe :

La population étudiée se composait en majorité de femmes, elles étaient au nombre de 48 soit 91% avec un sexe ratio de 0.1 (Graphique1).

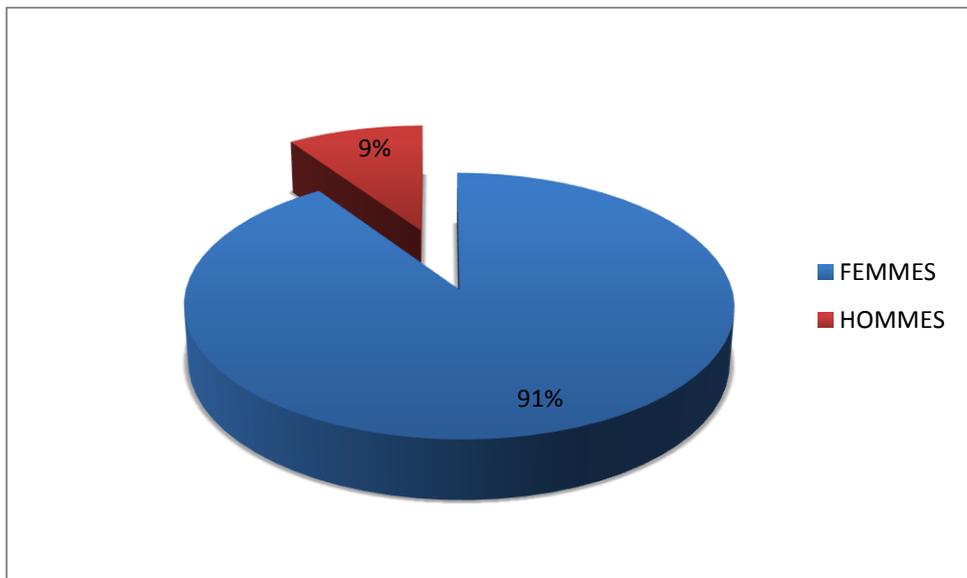


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population étudiée est 53 ,42 ans [20–73 ans].

c. Répartition selon le niveau d'instruction :

58 % des patients étaient des instruits et 36% des analphabètes.

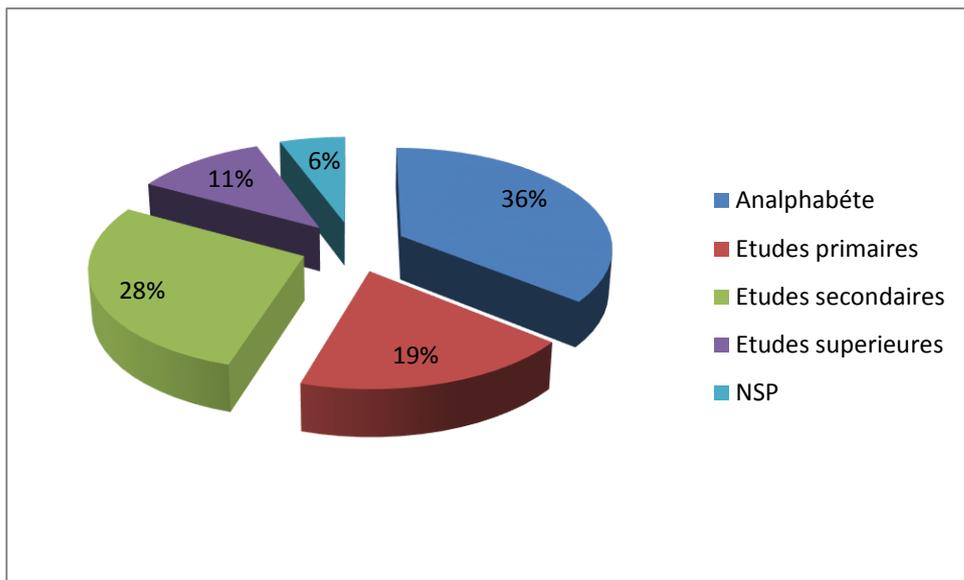


Figure 2: Répartition des patients selon le niveau d'instruction.

d. Statut matrimonial :

Notre série comportait 75,5% de mariés (ées) (n=40), 9,4% célibataires (n=5), 9,4% veufs (ves) (n=5) et 5,7% divorcés (ées) (n =3).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

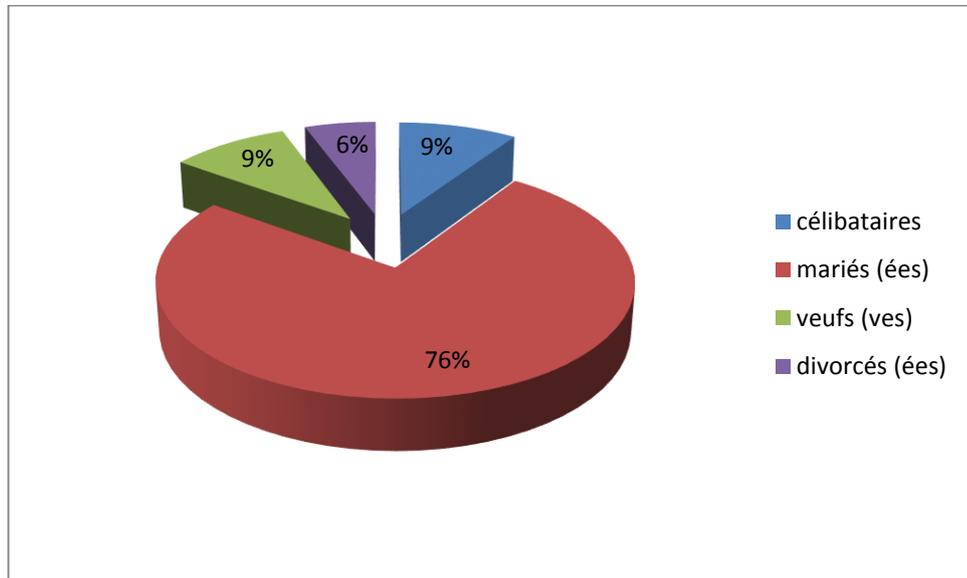


Figure 3: Répartition selon le statut matrimonial.

e. L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle :

- 39 patients sans emploi.
- 5 patients fonctionnaires.
- 1 patient libéral.
- 8 nsp

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

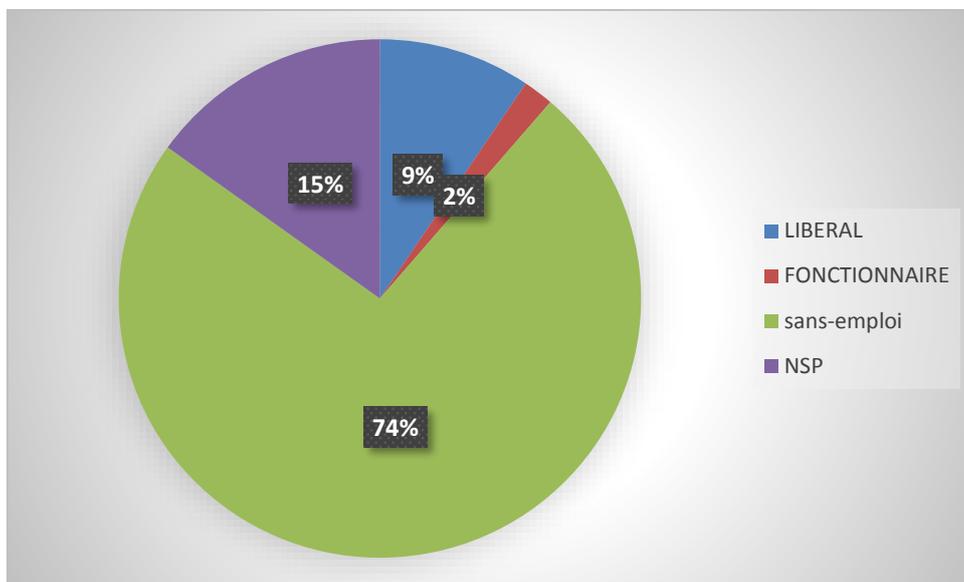


Figure 4: Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

f. Répartition des patients selon le type d'assurance maladie :

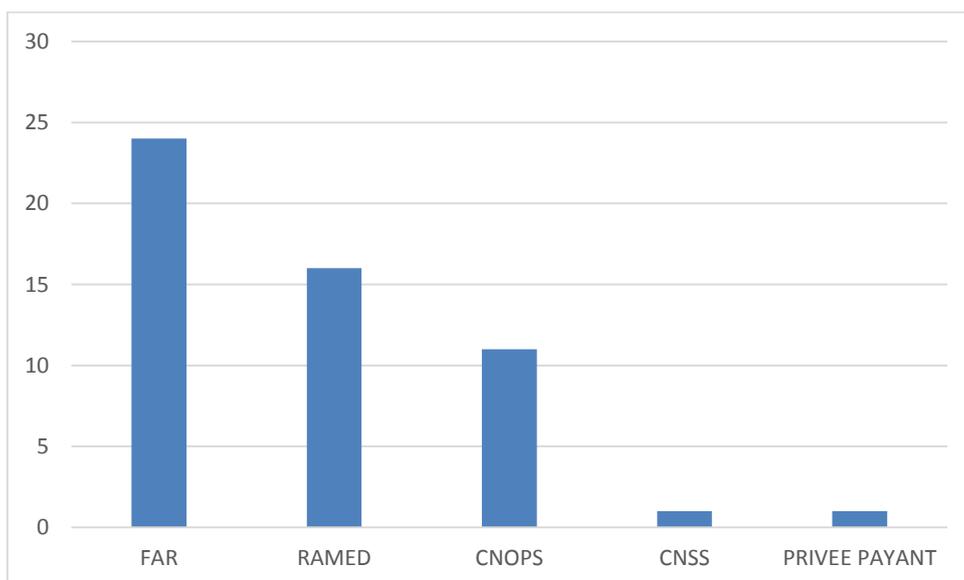


Figure 5: répartition des patients selon le type d'assurance maladie.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Notre étude a inclus :

- FAR:24 patients
- RAMED : 16 patients
- CNOPS :11patients
- CNSS :1 patient
- Privé payant: 1 patient

2. Répartition selon les Comorbidités :

- 12 patients souffraient d'hypertension artérielle soit 22,6 %.
- 8 patients diabétiques soit 15,1 %.
- 1 patient souffrait de cardiopathie soit 1,9%.
- 3 patients souffraient de dépression 5,7%.
- 7 patients avaient une hypercholestérolémie diagnostiquée 13,2 %.
- 5 patients tabagiques 9%.

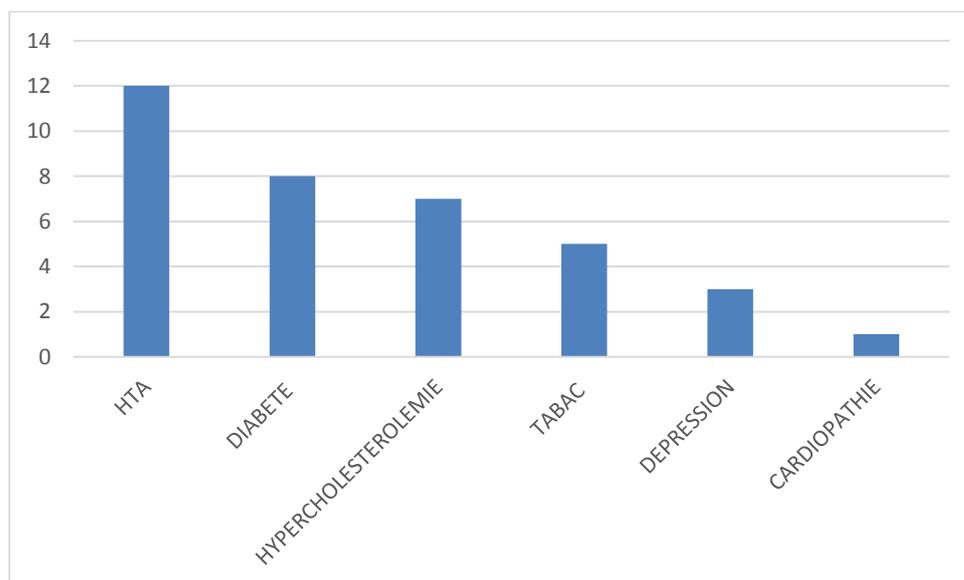


Figure 6:Répartition des patients selon les comorbidités.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

3. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde :

A. Diagnostic de la PR :

- Tous les malades répondaient aux critères ACR/EULAR 2010

B. La durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution était de $17 \pm 9,8$ ans .Dans notre étude, 44 patients soit 83% avaient une PR ancienne de plus de 10 ans .

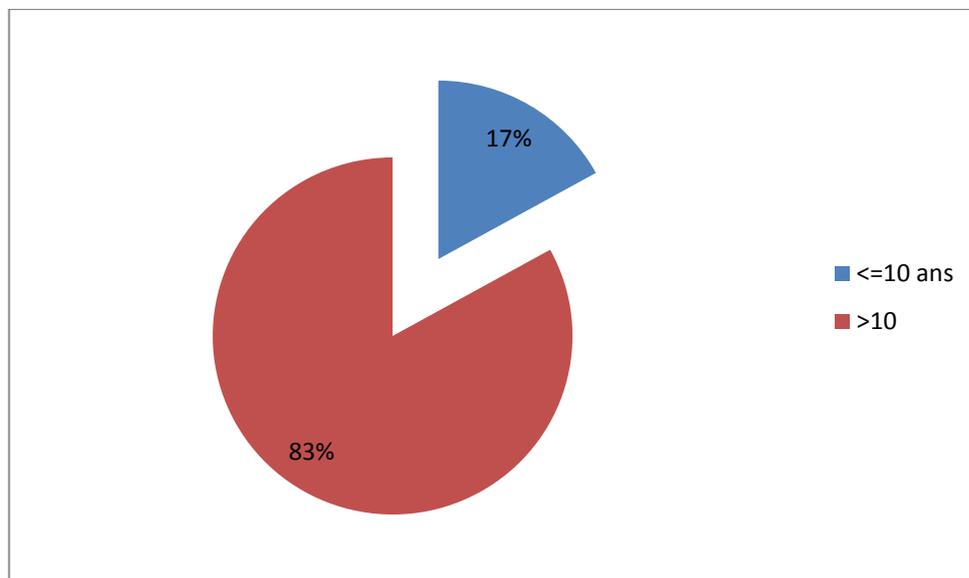


Figure 7: Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

C.les caractéristiques de la PR :

C1. Examen de l'appareil Locomoteur :

A- EVA (ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE) :

-La moyenne de l'EVA douleur était de $3,65 \pm 3$ sur une échelle de 0 à 10 .
59% des malades avait une douleur légère, 24 % modérée et 15% intense sur l'échelle EVA .

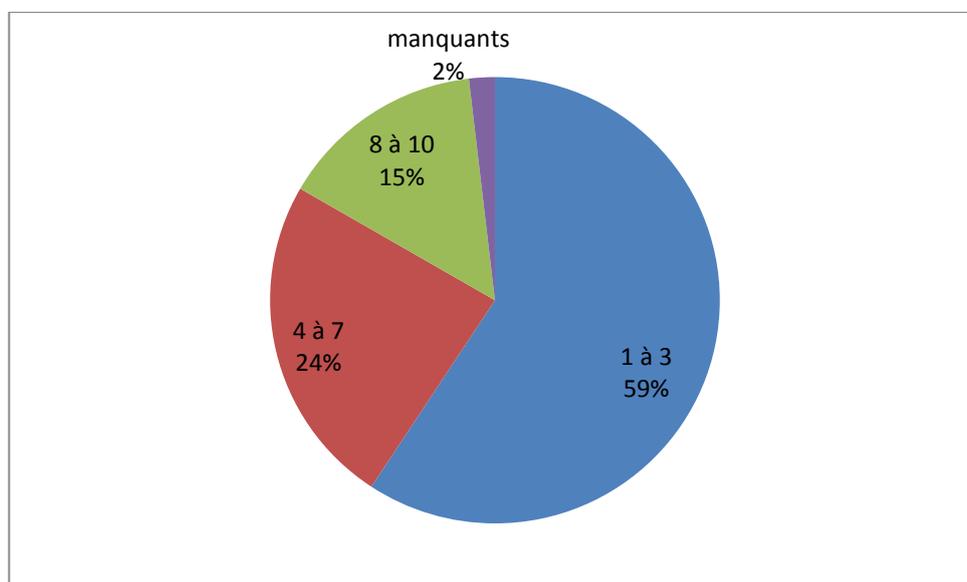


Figure 8:Répartition des patients selon l'EVA.

B- INDICE ARTICULAIRE ET INDICE SYNOVIAL :

-La moyenne de l'indice articulaire et l'indice synoviale étaient respectivement de $5,33 \pm 4$ et $2,58 \pm 4,7$.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

C-DAS28 CRP :

5 patients (9.4%) souffraient d'une PR très active ($DAS28 > 5,1$), 32 patients (60.5%) avaient une activité modérée ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) et 16 patients (30.1%) une PR de faible activité ($DAS28 \leq 3,2$)

C2. Biologie :

A-SYNDROME INFLAMMATOIRE :

-La VS moyenne à la première heure était de $23,69 \pm 12$ mm et la CRP moyenne à $13,10 \pm 6$ mg/l.

B-SEROLOGIE RHUMATOÏDE :

➤ Répartition des malades selon le facteur rhumatoïde :

Dans notre étude, 47 soit 88,7 % des malades étaient positifs pour le facteur rhumatoïde.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

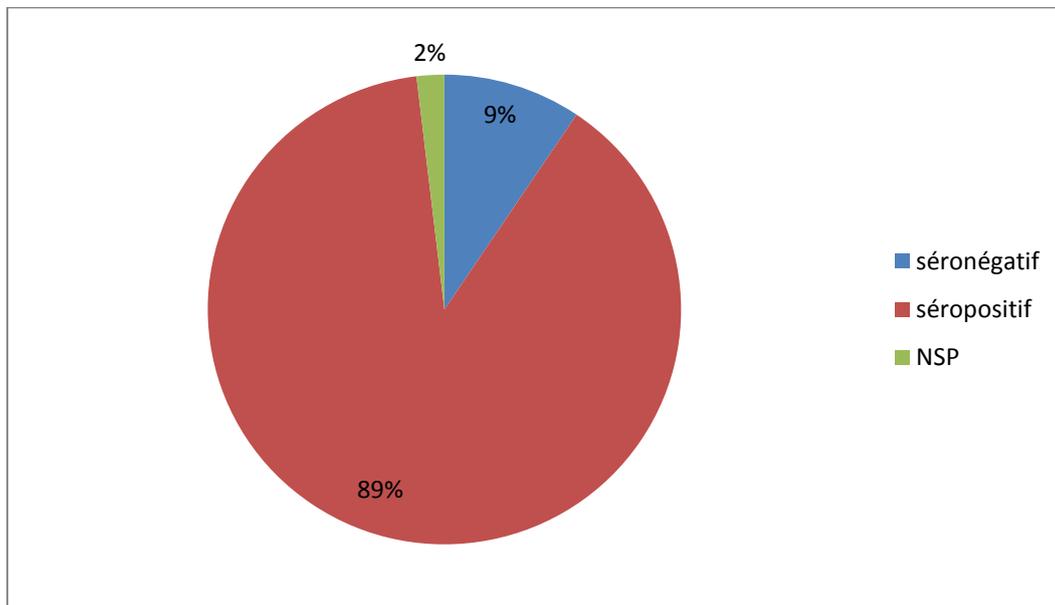


Figure 9: Répartition des patients selon les facteurs rhumatoïdes.

➤ **Répartition des patients selon les AC antiCCP2 :**

19 patients soit 35,8 % avaient des Ac Anti-ccp2 positifs (plus de 10 fois la normale).

Taux normal d'anti-CCP2:

- homme 7 à 13mg/l.
- femme 6 à 11 mg/l.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

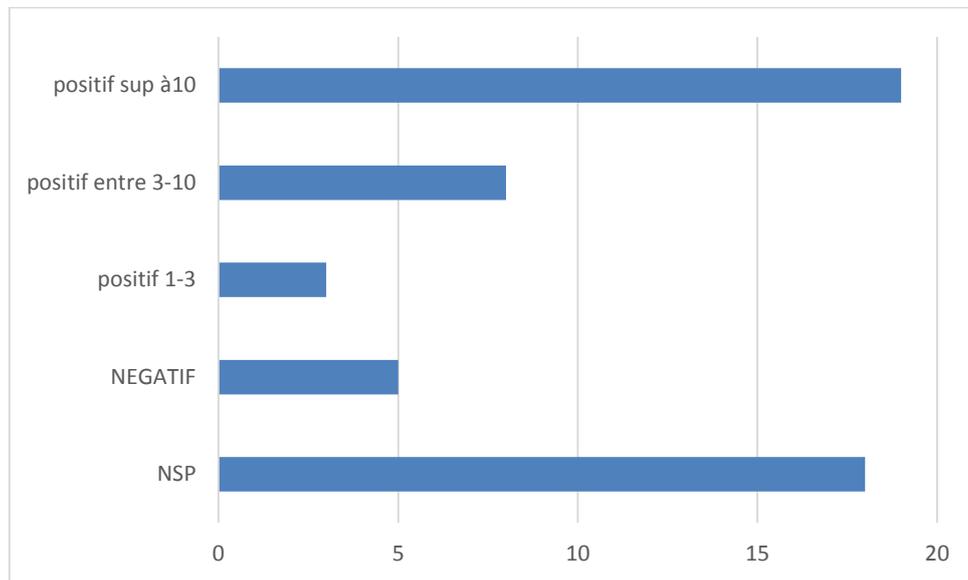


Figure 10: Répartition des patients selon le titre des AC-antiCC2.

C3. Signes radiologiques :

➤ LE CARACTERE EROSIF :

- Le caractère érosif est présent dans 43% des cas et absent dans 17 % des cas.

La valeur des 40 % est expliquée par le manque des données surtout les radiographies à l'inclusion.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

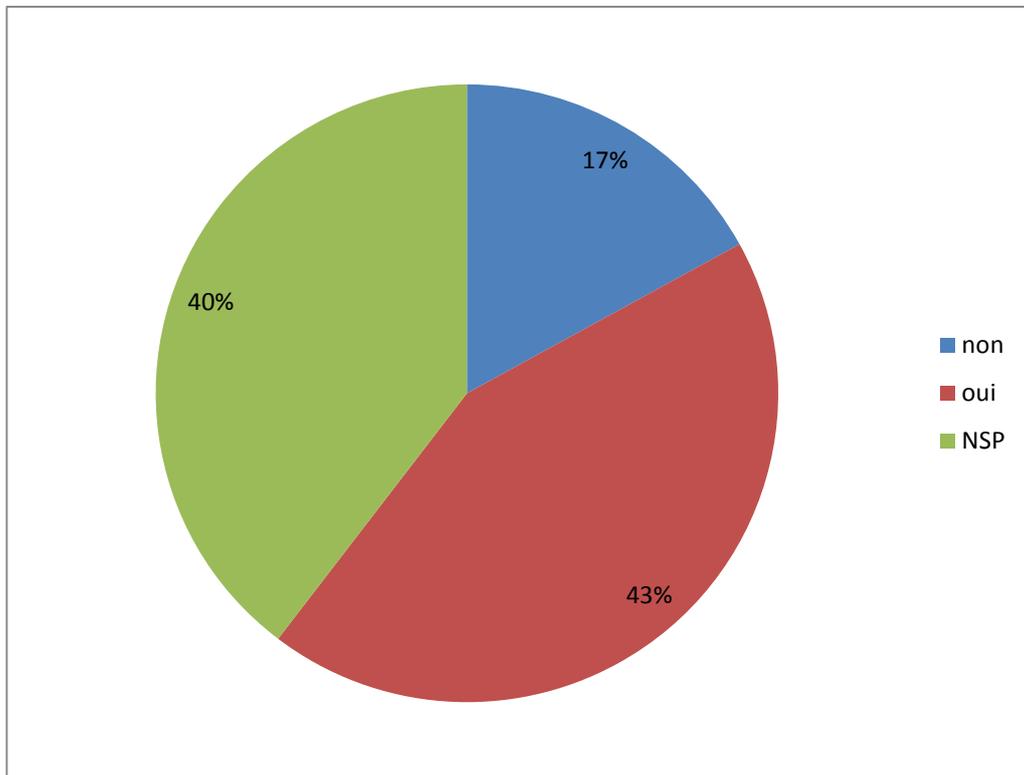


Figure 11: Répartition des patients selon le caractère érosif.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

4. Traitement concomitant au Tocilizumab :

A. Traitement symptomatique :

A1.AINS :

23 patients soit 43% recevaient les anti-inflammatoire non stéroïdien.

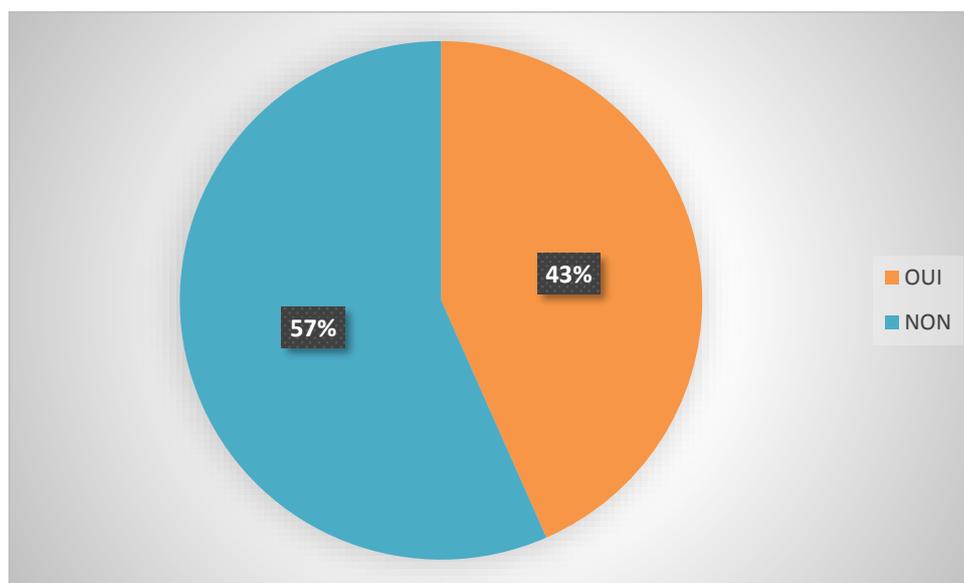


Figure 12:répartition des patients recevaient les AINS.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

A2.la corticothérapie :

Dans notre étude 29 patients recevaient la corticothérapie soit 54,7 % à la dose moyenne de 6,9 mg/jour avec un écart-type de 3,6 mg/jour.

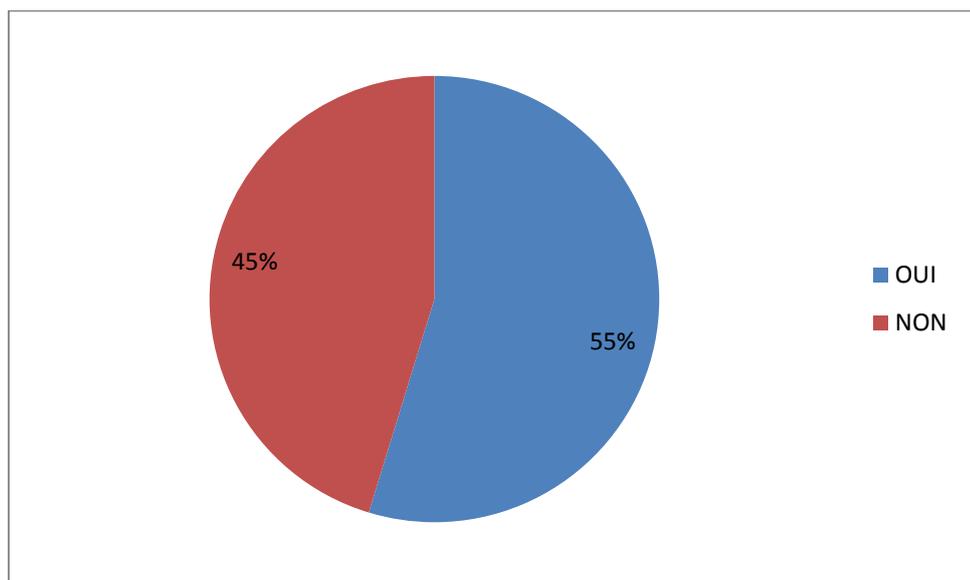


Figure 13: Répartition des patients recevaient corticothérapie.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

B.Traitement de fond :

10 patients soit 18,8% prenait le tocilizumab en monothérapie et 43 soit 81,2% associés à un Dmards classique (33,9 % méthotrexate ,20% léflunomide,15% Sulfasalazine , Hydroxychloroquine 7.5%) .

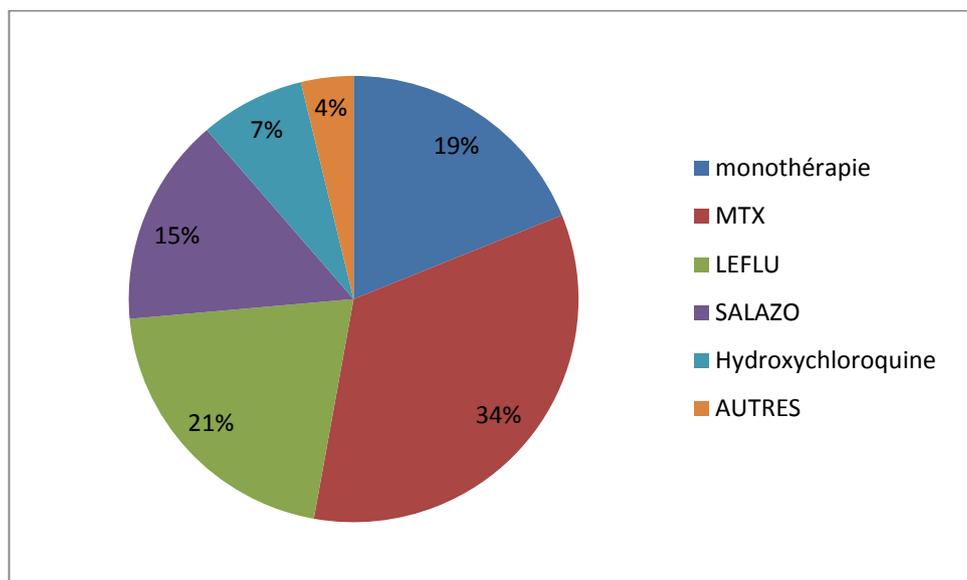


Figure 14:Répartition des patients selon l'association du tocilizumab aux DMARDS classique.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

5. Les complications hématologiques à l'inclusion :

A1. sur le plan clinique :

Il n'a pas été noté à l'inclusion d'anomalie hématologique sur le plan clinique. L'interrogatoire ne retrouve pas le cortège de signes fonctionnelles du syndrome anémique ni de saignement extériorisé ni d'infection à répétition ou de fièvre au long cours.

L'examen clinique quand à lui n'a pas objectivé d'organomégalie ni d'adénomégalie ni purpura ou d'autres.

A2. sur le plan biologique (NFS) :

2 patientes avaient des anomalies hématologiques à l'hémogramme ne contre-indiquant pas la prescription du Tocilizumab :

Le premier cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 58 ans, suivie pour polyarthrite rhumatoïde avec une sérologie rhumatoïde positive (FR positif et anticcp2 positif),déformante et érosive . Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010 sans délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la PR. L'activité de la maladie est estimée modérée DAS28(CRP)= 3.5 a l'inclusion. La patiente a été initialement traitée par la corticothérapie associée au méthotrexate puis par leflunomide arrêté pour une

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

réponse insuffisante. Le tocilizumab a été introduit en association avec l'hydroxychloroquine .

Le bilan préthérapeutique de la patiente a montré une leucopénie à un taux 3800/mm³ et une neutropénie de grade 1 à 1748 /mm³ et une thrombopénie à 109000 /mm³.

Le deuxième cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 52 ans ayant comme antécédant une hypercholestérolémie diagnostiquée il y trois ans sous aucun traitement.

Elle est suivie pour une PR érosive et déformante avec sérologie rhumatoïde positive

(FR positif et anticcp2 positif) .

Le diagnostic a été retenue selon les critères ACR/EULAR 2010 sans délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la PR. L'activité de la maladie est estimée modérée avec un DAS28(CRP)= 3.5.

La patiente a été initialement traitée par la corticothérapie associée au méthotrexate et sulfasalazine et leflunomide qui ont été arrêtés pour inefficacité, le tocilizumab a été introduit en monothérapie.

Dans le bilan pré thérapeutique la patiente avait une thrombopénie avec un taux 130000/mm³.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

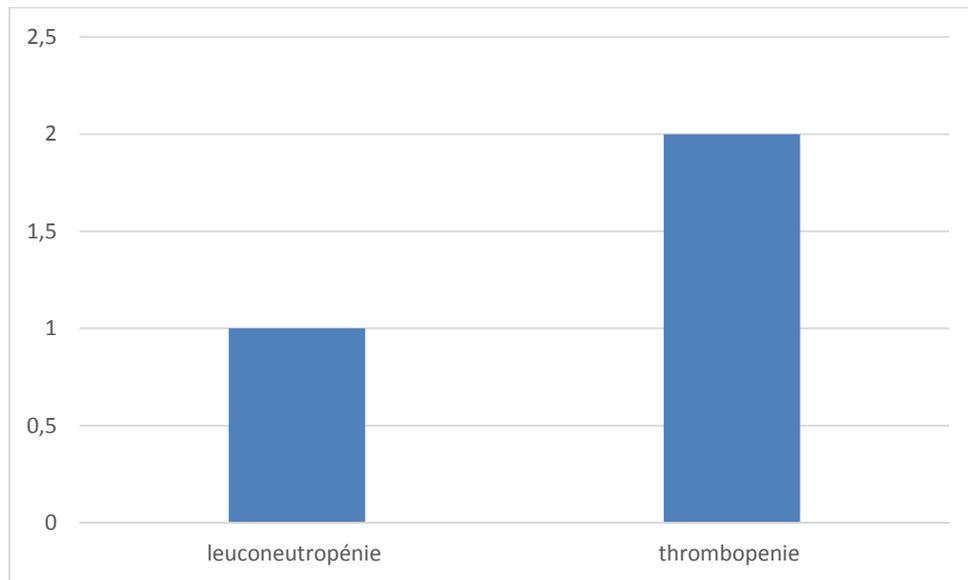


Figure 15: Répartition des cas selon les anomalies hématologiques à l'inclusion.

6. L'évolution des anomalies hématologiques du Tocilizumab à 6 mois et à 12 mois :

➤ A-6 mois :

Sur un total de 53 patients PR on a soulevé 6 cas d'anomalies hématologiques : 2 cas de leuco neutropénies et 4 cas de thrombopénies .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Leuco neutropénie :

Sur un total de 53 patients on a 2 patients qui ont une leuco neutropénie à 6 mois :

Le cas de leuco neutropénie retrouvée à l'inclusion au bilan préthérapeutique a été corrigé sous traitement par le tocilizumab concomitamment à la rémission de la maladie.

Groupe A : tocilizumab en monothérapie.	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards.
Aucun cas de leuco neutropénie	2 cas de leuco neutropénie

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Deux nouveaux cas :

Premier cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 54 ans, sans antécédents pathologiques particuliers ayant une PR séropositive, érosive et déformante évoluant depuis 10 ans.

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010 sans délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la PR. L'activité de la maladie est estimée modérée avec un DAS28(CRP)= 3.5.

La patiente est traitée initialement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens associé au méthotrexate pendant 8 mois sans amélioration. Puis le tocilizumab a été introduit.

Après 12 semaines, de traitement par le tocilizumab, une leuco neutropénie est apparue, les globules blancs étaient diminués à un taux de 2370 /mm³ au dépens des polynucléaires neutrophiles dont la valeur était de 530/mm³, faisant une neutropénie de grade 2 .

Le deuxième cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 73 ans hypertendue sous traitement antihypertenseur depuis 3 ans , elle est suivie depuis 14 ans pour une PR séropositive (FR positif et anticcp2 positif) . L'activité de la maladie est estimée faible avec un DAS28(CRP)= 0.9 . La patiente a été traitée initialement par la corticothérapie associée au méthotrexate et la sulfasalazine arrêté pour

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

inefficacité et remplacé par l'hydroxychloroquine en association avec le tocilizumab.

Après 16 semaines de traitement par Tocilizumab, l'évolution a été marquée par l'apparition d'une neutropénie de grade 3 au taux de $1058/mm^3$ et un taux de leucocytes à $3700/mm^3$.

Aucune infection ou fièvre isolée n'a été observée dans les mois suivant l'apparition de ces neutropénies.

Thrombopénie :

Groupe A : tocilizumab en monothérapie	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards
Aucun cas de thrombopénie	4 cas de thrombopénies

Pour les deux cas de thrombopénie repérés à l'inclusion, la thrombopénie a été corrigée sous tocilizumab avec amélioration de l'activité de maladie dans un cas. Par contre, elle a persisté dans l'autre cas.

→ à 6 mois

-3 nouveaux cas de thrombopénies sont apparus à 6 mois à des taux compris entre $100000/mm^3$ et $150000/mm^3$:

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Il s'agit pour le premier cas d'une thrombopénie retrouvée au bilan initial chez une femme âgée de 58 ans suivie pour polyarthrite rhumatoïde avec une sérologie rhumatoïde positive (FR positif et anticcp2 positif) .

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010 L'activité de la maladie est estimée faible avec un DAS28(CRP)=1.4.

La patiente a été initialement traitée par la corticothérapie associée au méthotrexate et leflunomide qui ont été arrêtés pour une réponse insuffisante. Le tocilizumab a été introduit en association avec l'hydroxychloroquine.

L'évolution a été marquée par le passage du taux de plaquette de 109000/mm³ à l'inclusion à un taux 130000/mm³ à 6 mois sous tocilizumab. Cette évolution coïncidait avec la diminution de l'activité de la maladie.

Pour le deuxième cas, Il s'agit d'une femme âgée de 54 ans sans antécédents pathologiques médicaux ni chirurgicaux traitée pour PR depuis 10 ans érosive et déformante, avec sérologie rhumatoïde positive (FR positif et anticcp2 positif)

L'activité de la maladie est estimée modérée DAS28(CRP)= 3.5.

La patiente a initialement reçu les anti-inflammatoires non stéroïdiens associés au méthotrexate pendant 8 mois. Le tocilizumab a été introduit suite à l'échec du méthotrexate seul.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une thrombopénie à un taux de 139000 /mm³ après 12 semaines de traitement par le tocilizumab.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Le troisième cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 52 ans sans antécédents pathologiques notables suivie depuis 15 ans pour une PR érosive et déformante avec sérologie rhumatoïde positive (FR positif et anticcp2 positif).

L'activité de la maladie est estimée faible DAS28(CRP)= 2.7.

La patiente est traitée en premier par la corticothérapie associée au méthotrexate. Puis le tocilizumab en association au méthotrexate, vue l'inefficacité du méthotrexate seul.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une thrombopénie à un taux de 108000 /mm³ à 23 semaines de l'introduction de tocilizumab.

Le quatrième cas :

Il s'agit d'une femme âgée de 52 ans sans antécédents médicaux ni chirurgicaux ayant une PR avec sérologie rhumatoïde positive (FR positif et anticcp2 positif) .

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010 avec 1 an de délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de la PR. L'activité de la maladie est estimée faible DAS28(CRP)= 0.8.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

La patiente a été traitée initialement par la corticothérapie associée au méthotrexate, avec réponse partielle. Le tocilizumab fut introduit en association à la sulfasalazine.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une thrombopénie à un taux de 130000 /mm³ après 20 semaines de traitement par le tocilizumab.

Pour tous ces cas de thrombopénie, il n'y a pas eu de changement de protocole de traitement par le tocilizumab vu que l'état clinique le permettait et que le nombre de plaquette n'est pas inférieur à 100000/mm³.

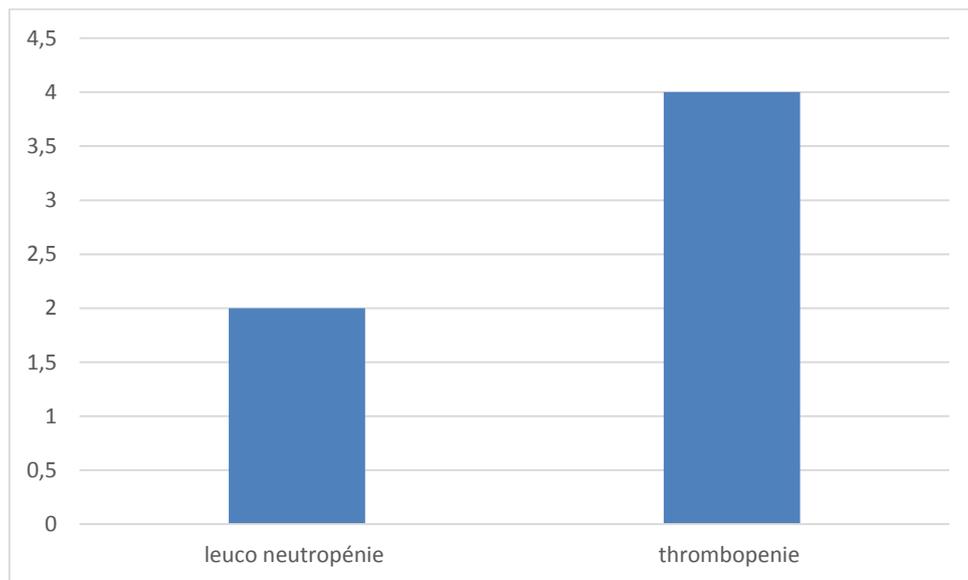


Figure 16:repartitions des patients selon les anomalies hématologiques à 6 mois .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

➤ à 12 mois :

Groupe A : tocilizumab en monothérapie	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards
Aucune anomalie	5 cas d'anomalie hématologique soit 11%

-5 cas soit 9.4 % ont présenté des anomalies hématologiques, ils sont répartis comme suit :

1 cas de leuco neutropénie , 3 cas de thrombopénie et un cas de lymphome non hodgkinien.

Un cas de leuco neutropénie et un cas de thrombopénie ont été corrigés, et tous ces cas ont été présents à 6 mois. Aucun nouveau cas n'a été observé.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

➤ **Hémopathie maligne :**

- un cas de lymphome non hodgkinien de type ganglionnaire a été notifié dans le groupe B .

Il s'agit d'une femme âgée de 61 sans antécédents médicaux ni chirurgicaux suivie pour une PR, érosive déformante et séropositive depuis 20 ans.

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010. L'activité de la maladie est estimée modérée avec un DAS28(CRP)=3.2.

La patiente a été traitée initialement par le méthotrexate plus la corticothérapie. Puis le tocilizumab en association avec le méthotrexate.

Le lymphome non hodgkinien est survenue un an après l'introduction de tocilizumab entraînant l'arrêt de celui-ci .

Malheureusement, on ne dispose pas d'informations détaillées sur les critères diagnostiques du lymphome. Sur le formulaire de l'étude, la réponse à la question de survenue de lymphome était de type binaire.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

➤ **Leuco neutropénie :**

Groupe A : tocilizumab en monothérapie .	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards .
Aucun cas	1 cas soit 2 %

- un cas de leuco neutropénie à un taux de 3160/mm³ au dépens de la lignée des polynucléaires Neutrophiles.

Tableau 1 : évolution du taux de globules blancs chez ce patient .

	INCLUSION	6 mois	12 mois
Taux de globules blancs	4730/mm ³	2370/mm ³	3160/mm ³
TAUX de polynucléaires neutrophiles	2250/mm ³	531/mm ³	1010/mm ³

- Le 2 -ème cas a été corrigé spontanément sous traitement avec amélioration de la maladie .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

➤ **Thrombopénie :**

Groupe A : tocilizumab en monothérapie.	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards .
Aucun cas	3 cas soit 7 %

- Persistance des 3 cas thrombopénies décelées à 6 mois à un taux relativement stable à 12 mois et un cas a été corrigée spontanément sous traitement.

Tableau 2: évolution du taux de plaquettes chez les patients thrombopéniques au cours du temps.

	Inclusion	6 mois	12 mois
1 ^{er} cas	201000/mm ³	139000/mm ³	130000/mm ³
2 -ème cas	165000/mm ³	108000/mm ³	111000/mm ³
3 -ème cas	227000/mm ³	130000/mm ³	130000/mm ³

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

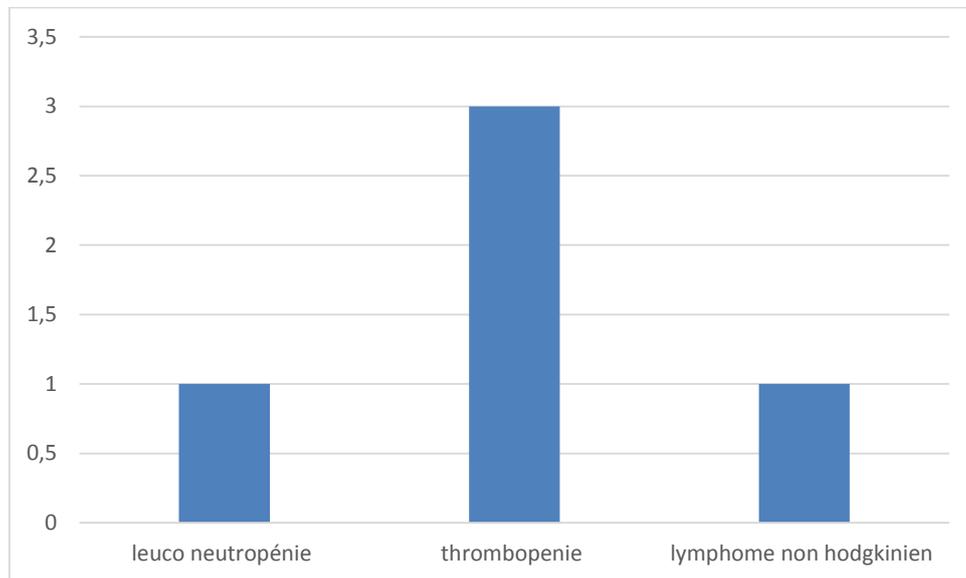


Figure 17: Répartition des patients selon les anomalies hématologiques à 12 mois .

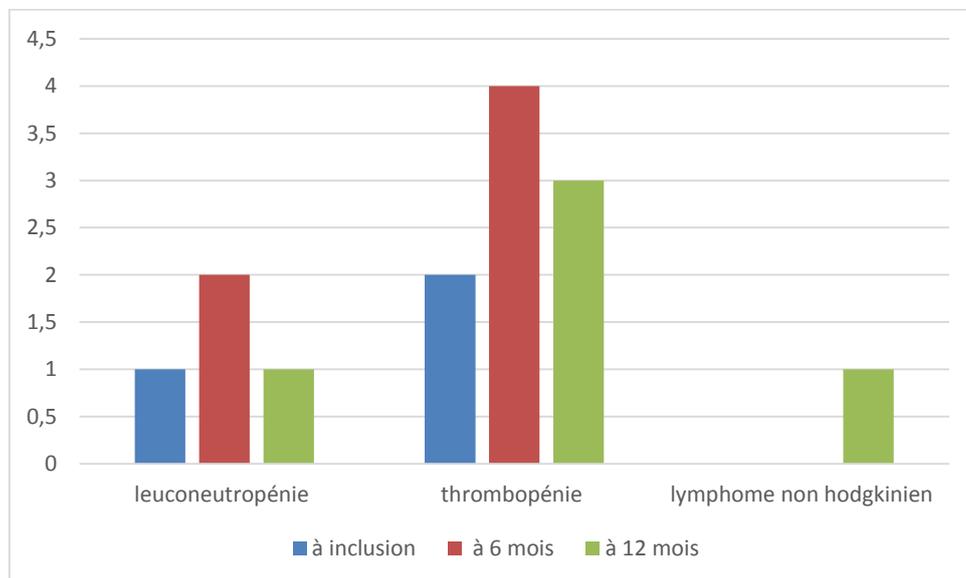


Figure 18: repartitions des patients selon les anomalies hématologiques au cours du temps.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

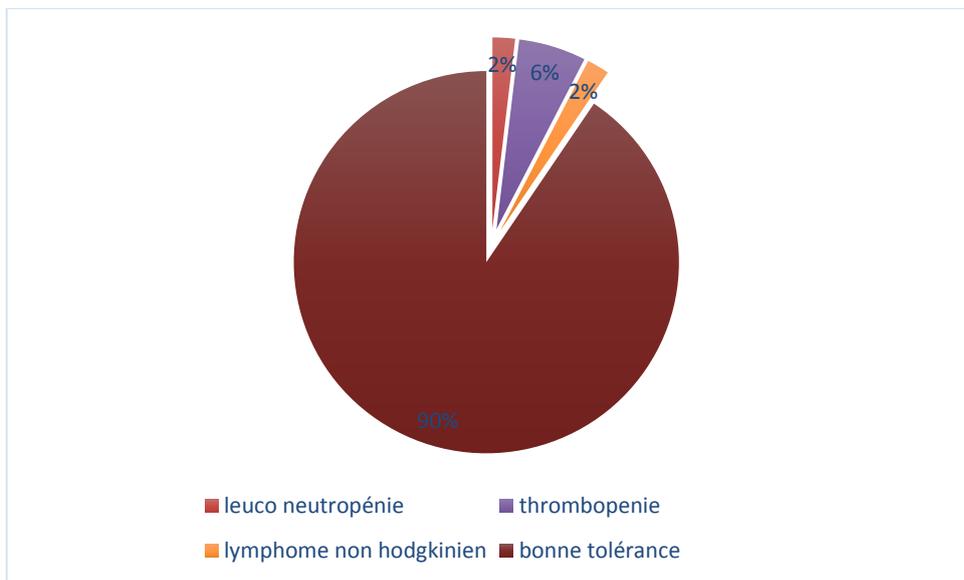


Figure 19:répartition des patients selon la tolérance hématologique.

Au terme de ces résultats, nous constatons globalement une bonne tolérance hématologique du tocilizumab. Les anomalies rencontrées sont des perturbations d'hémogramme dominées par les leuco neutropénies et thrombopénies sans répercussion clinique qui tendent à s'améliorer voire se corriger sous traitement biologique grâce à l'obtention de la rémission de la maladie.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Nous avons réalisé une comparaison de la prévalence des complications hématologiques entre les deux groupes de patients : ceux recevant du tocilizumab en monothérapie et ceux recevant du tocilizumab en association avec un DMARDS.

Dans notre étude, la prévalence des complications hématologiques dans le groupe de tocilizumab associé à des DMARD était de 11,6 %, soit 5 cas sur un total de 43 patients. Ces cas comprenaient un cas de leuco-neutropénie, un cas de lymphome non hodgkinien et 3 cas de thrombopénie. En revanche, dans le groupe de tocilizumab en monothérapie, composé de 10 patients, aucun cas d'anomalie hématologique n'a été observé à 12 mois.

GROUPE	Groupe A : tocilizumab en monothérapie	Groupe B : tocilizumab en association à un Dmards .
INCLUSION	1 cas de thrombopénie.	Un cas de bi cytopénie :une thrombopénie plus neutropénie
6 MOIS	Aucun cas	6 soit 13 % : -2 cas de leuco neutropénie -4 cas de thrombopénie
12 MOIS	Aucun cas	5 soit 11 % : -Un cas de lymphome non hodgkinien -Un cas de leuco neutropénie - 3 cas de thrombopénies

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

II. Etude Analytique :

1. Analyse univarié :

Cette analyse consiste à déterminer parmi les paramètres suivants : l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la PR, FR, anti CCP, la présence des érosions, le traitement concomitant au Tocilizumab, ceux qui sont associés à l'atteinte hématologique.

Pour se faire on a réparti les patients en deux sous-groupes :

- Patients avec atteinte hématologique.
- Patients sans atteinte hématologique.

Tableau 3: Analyse des différentes caractéristiques de la PR chez nos patients selon l'atteinte hématologique.

Paramètres		Avec atteinte hématologique	Sans atteinte hématologique	P statiquement significative à partir de $p < 0,05$
SEXE	Homme	0(0%)	5(100%)	0,4
	Femme	5(10,5%)	43(89,5%)	
Age moyen (années)		54,8 +-3,1	49 ,2+-10,4	0,7
Durée d'évolution de la PR (années)		15 +-7	16+-11	0 ,09
FR+		5(100%)	41(87%)	0,6
AntiCCP+		4(80%)	23(49%)	0,02
PR érosive		3(50%)	20(42%)	0,9
Corticothérapie associée		3(60%)	26(55%)	0 ,8

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Dose de la corticothérapie	5	6,3	0,8
AINS	2(40%)	20(37%)	0,6
DMARDS associées :			
Methotrexate	4	13	0.6
léflunomide	0	12	
Sulfasalazine	1	8	
Hydroxychloroquine	0	5	

Tous les patients ayant développé une atteinte hématologique sous tocilizumab avaient des AC anti-antiCCp2 positifs soit 83%, seul un patient était négatif pour la sérologie anti-CCP2.

Cette différence était statistiquement significative avec une $P=0.02$. On en déduit donc que la positivité de anticcp2 est un facteur prédictif de l'apparition des complications hématologiques sous tocilizumab.

Par contre, aucune association entre l'atteinte hématologique, l'âge, le genre la durée d'évolution de la PR , le caractère érosif ,la prise concomitante de traitement symptomatique (corticothérapie ,anti-inflammatoire non stéroïdiens) ou de traitements de fonds classique n'a été retrouvé.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

DISCUSSION

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Les biologiques ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires. Leur prescription et le nombre de patients sous biothérapies a largement augmenté. Toutefois ces traitements peuvent causer des effets secondaires, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement, qui inquiètent le prescripteur et le patient.

Parmi ces complications, notons les complications hématologiques du tocilizumab au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde dont les plus fréquentes sont la neutropénie et la thrombopénie.

Plusieurs travaux se sont intéressés aux complications hématologiques du Tocilizumab. Les différentes études sont récapitulées dans le tableau 5. On remarque que la prévalence de ces atteintes est variable selon les séries publiées.

Cette différence de fréquence peut-être expliqué par les différences dans les caractéristiques de l'échantillon (grande différence entre les études dans le nombre des patients, la durée de l'étude, les critères d'évaluation, traitement pris au préalable et des protocoles de traitement selon la dose et intervalle entre les perfusions).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Notre résultat montre une fréquence de 9.4% des complications hématologiques proche de celles de l'étude ADACTA dont la fréquence est 9,3% et l'étude ROSE de 10,3 % et SOUAL 12% . Mais reste inférieure à ceux des autres études TOWARD, AMBITION ET ROUEN dont la fréquence est 32% ,31% 15.6% respectivement.

Tableau 4: la fréquence des complications hématologiques du tocilizumab au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon les series .

ETUDE	Année	Nombre des patients sous tocilizumab	Durée de l'étude	Pourcentage des complications hématologiques
Etude ADACTA [4]	2013	162	6 mois	9.3%
Etude ROUEN [5]	2013	51	6 mois	15.6%
Etude ROSE [6]	2011	412	6 mois	10.3%
Etude TOWARD [1]	2008	805	6 mois	32%
Etude AMBITION [3]	2010	288	6 mois	31%
NOTRE ETUDE	2022	53	12 mois	9.4%

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

1-la tolérance hématologique sous tocilizumab :

A-Neutropénie et tocilizumab :

Y. Shoenfeld et P. Langevitz [7] de l'Université de Tel Aviv en Israël se sont intéressés à l'étude de l'implication du tocilizumab dans l'apparition de la neutropénie chez les patientes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Ce travail a inclus une série de quatre patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde séropositive ayant un âge moyen de 57 ans et qui ont développé une neutropénie de grade 2 sous traitement de fond. Une patiente prenait du sulfasalazine depuis 6 ans, et trois patientes étaient sous Etanercept pendant respectivement 5 ans, 6 ans et 6 mois. Cette neutropénie s'est résorbée en moyenne au bout de 2 mois après l'arrêt du traitement de fond, mais la maladie s'est aggravée pour tous les cas. Par la suite, le tocilizumab a été introduit chez ces patientes à une dose de 8 mg/kg par voie intraveineuse. Les patientes ont montré une bonne réponse clinique, mais après environ 4 mois en moyenne, elles ont développé une neutropénie de grade 2 ($1000 \text{ mm}^3 < \text{PNN} < 1500 \text{ mm}^3$), qui s'est améliorée après une réduction de la dose de tocilizumab de 10 à 20 %, sans aucune influence sur l'efficacité de tocilizumab. La relation temporelle entre la neutropénie et l'administration de tocilizumab a été confirmée lorsque la réduction de la dose du médicament a entraîné la résolution de la neutropénie. Par conséquent, aucune évaluation hématologique n'a été réalisée. De plus, aucune des patientes n'a signalé de maladie sous-jacente qui aurait pu affecter leur taux de neutrophiles. Pendant

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

la période d'observation sous tocilizumab à dose réduite, toutes ces patientes sont restées en rémission clinique.

Tableau 5: Pourcentage de neutropénie selon les séries .

	Nombre de patient ayant une neutropénie	Pourcentage de neutropénie
Etude ROUEN [5]	5	9.8%
Etude ROSE [6]	12	2.9%
Etude TOWARD [1]	257	32%
Etude AMBITION [3]	90	31%
NOTRE étude	1	2%

Dans l'étude Rouen. [5] une étude observationnelle et multicentrique présentée par DICK Lucie concernant les patients de 4 centres hospitaliers : le centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen, le CHU d'Amiens, le centre hospitalier (CH) d'Evreux et le groupe hospitalier du Havre.

Ce travail reposait principalement sur l'évaluation de l'influence de différents paramètres cliniques et biologiques mesurant l'activité de la PR et sur la réponse thérapeutique au tocilizumab .Pour cela, les données cliniques et biologiques avant l'initiation du traitement et au décours ont été recueillies

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

à partir des comptes-rendus d'hospitalisation présents dans les dossiers médicaux informatisés des patients (avec si besoin accès complémentaire aux dossiers archivés) à différents temps d'administration du TCZ : à l'initiation du traitement à J0 puis à 1, 3 et 6 mois. Le recueil des données démographiques était également nécessaire pour identifier un profil type de patients répondeurs au TCZ.

Les données biologiques relatives à la tolérance ont été recueillies selon la même méthodologie à M0, M3, M6, M9 et M12. Les effets indésirables ont été relevés tout au long du traitement, jusqu'au 12ème mois de traitement pour les patients concernés.

Cette étude a inclus 51 patients traités par TCZ pour une PR: 18 au CHU de Rouen, 25 au CHU d'Amiens, 4 au CH d'Evreux et 4 au Groupe Hospitalier d'Havre. Il s'agissait de 34 femmes (66,67%) et de 17 hommes (33,33%). Lors de l'instauration du traitement, l'âge moyen des patients était de 54,49+ /- 14,15 ans et la durée d'évolution moyenne de la PR était de 12,59 +/- 9,81 ans. 36 patients (70,59%) étaient atteints de PR érosive. La sérologie rhumatoïde était positive chez 29 patients (56,86%) et les anti-CCP étaient retrouvés chez 31 patients (60,78%).

Le TCZ a été instauré à la dose de 8 mg/kg pour la totalité des patients. 15 patients (29,41%) étaient traités en monothérapie, et 36 patients (70,59%) recevaient le TCZ en association à un DMARD : MTX pour 30 d'entre eux (83,33%) à une dose hebdomadaire moyenne de 15,9 +/- 5,02 mg, léflunomide pour 4 patients (11,11%) et sulfasalazine dans 2 cas (5,56%).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

33 patients (64,7%) recevaient une corticothérapie associée à une dose moyenne journalière de 8,91 +/- 4,21 mg.

5 patients soit 9.8% ont présenté une neutropénie :

1 cas de neutropénie de grade 1 (PNN supérieure à 1500/mm³), 2 cas de Neutropénies (1000 < PNN < 1500/mm³) de grade 2 et 2 cas de neutropénies de stade 3 (500 < PNN < 1000/mm³). Il n'y avait pas de relation apparente entre un faible nombre de neutrophiles et la survenue d'infections. Ces neutropénies sont majoritairement survenues après 12 semaines de traitement par le tocilizumab.

Dans l'étude ROSE [6] évaluant l'efficacité du tocilizumab, réalisée aux États-Unis chez des Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère et ayant une réponse clinique inadéquate aux médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) comprenaient le méthotrexate, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et le leflunomide.

Étude Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] est un essai clinique randomisé en double aveugle de 24 semaines. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, 2:1 pour recevoir du tocilizumab à la dose 8 mg/kg (n=412) et le groupe 2:2 pour recevoir un placebo (n=207) toutes les 4 semaines le DMARD n'a pas été interrompu dans les 2 groupes. La dose de ces antirhumatismaux modificateurs de la maladie autorisés (en plus de corticostéroïdes et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) devaient rester

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

stable tout au long de l'étude. Cependant, la réduction de dose a été décidée en cas d'amélioration clinique justifiée pour des raisons de tolérance. Les patients devaient interrompre le traitement biologique antérieur (p. ex., adalimumab, étanercept, infliximab, abatacept, anakinra, rituximab) avant la randomisation.

La population incluse comportait 614 patients, 409 et 205 dans les groupes tocilizumab et placebo, respectivement. Les données démographiques de base et les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les groupes. Dans l'ensemble, la plupart des patients étaient des femmes de race blanche, avec un âge moyen d'environ 55 ans et une durée d'évolution moyenne de PR de 8,5 ans. Plus de 25 % des patients avaient une PR depuis au moins 10 ans. Le DAS28 moyen était de 6,5 au départ dans les deux groupes. La plupart des patients des deux groupes de traitement ont déclaré avoir utilisé un DMARD de fond au départ.

Le nombre moyen de neutrophiles a diminué dans le groupe tocilizumab de 5730/mm³ au départ à 4270/mm³ à la 4^{ème} semaine et 3750/mm³ à la semaine 24, alors qu'il y avait peu de changement dans le taux moyen de neutrophiles dans le groupe placebo durant les 6 mois de l'étude .

Dans le groupe tocilizumab, 27,9% des patients avait une neutropénie de grade 1 (1500/mm³ à 2000/mm³) à un moment donné de l'étude contre 4 % des patients du groupe placebo.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

12 (2,9 %) patients du groupe tocilizumab avaient une neutropénie de grade 3 selon les critères communs de toxicité (CTC) ($500/\text{mm}^3$ à $< 1000/\text{mm}^3$) ; aucun cas de neutropénie de grade 4 n'a été observé .

Il n'y avait pas de relation apparente entre un faible nombre de neutrophiles et la survenue d'infections. Les infections étaient le plus souvent des cellulites chez trois patients, et des pneumonies également chez trois patients (le taux de neutrophiles de ces patients n'est pas mentionnée dans l'étude).Le délai de survenue des infections dans le groupe tocilizumab s'est échelonné du jour 32 à jour 170 après le début du traitement .

Aucune de ces infections n'était associée à un nombre de neutrophiles inférieur à $1000/\text{mm}^3$ dans les 2 semaines suivant ou précédant l'infection.

L'étude TOWARD [1] s'est intéressée à l'efficacité et La tolérance du tocilizumab, associé à des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) conventionnels chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde active (PR) .

Au total, 1 220 patients ont été randomisés entre 24 mars 2005 et 24 août 2006 (ratio 2:1) en double aveugle, contrôlée contre placebo, Les patients sont restés sous doses stables de DMARDs et ont reçu du tocilizumab 8 mg/kg ou un placebo (groupe témoin) toutes les 4 semaines pendant 24 semaines.Le tocilizumab est donné en association avec un Dmards ,

dans 76% des cas il s'agissait du MTX le Dmards le plus couramment utilisée à la dose moyenne 15 mg/semaine .805 patients randomisés pour

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

recevoir le tocilizumab et 415 patients randomisés dans le groupe témoin. Tous les patients ont terminé les 24 semaines de traitement.

Dans le groupe des patients randomisés pour recevoir le tocilizumab, 81% sont des femmes, d'âge moyen 53+/-13 ans, la durée moyenne d'évolution de la maladie de 9.8+/-8.8 ans, l'activité moyenne de la maladie est estimée forte avec un DAS28=6.7+/-1.

Une proportion plus élevée de patients dans le groupe tocilizumab soit 32.7% a présenté une diminution du nombre de neutrophiles versus 4.8% dans le groupe témoin.

La majorité de ces anomalies étaient une neutropénie de grade 1 soit 18% des malades

(20000 -1 500 cellules/ mm³), 11% avaient une neutropénie de grade 2 (1 500-1 000 cellules/mm³), et 3.7% des patients du groupe tocilizumab ont présenté une neutropénie de grade 3 (1 000-500 cellules/mm³).

Il n'y avait pas de lien entre un faible nombre de neutrophiles et la survenue d'événements indésirables. Aucun des patients présentant une neutropénie de grade 3 n'a interrompu le traitement à l'étude en raison de cet événement.

L'étude AMBITION [3] a comparé l'efficacité et la tolérance du TCZ en monothérapie avec celle du MTX en monothérapie chez les patients PR active, qui n'avait pas auparavant échoué au MTX ou un traitement biologique.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

L'étude AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy) Cette étude internationale multicentrique randomisée menée en double aveugle sur une période de 24 semaines a démontré la non infériorité et la supériorité du tocilizumab en monothérapie (8 mg/kg toutes les 4 semaines) par rapport au MTX (jusqu'à 20 mg à la 8^{ème} semaine).

Cette étude a concerné 572 malades (288 sous TOCILIZUMAB ,284 sous METHOTREXATE) ayant une PR ,l'âge moyen des patients est de 51 + /- 1 an, la durée d'évolution de la PR en moyenne est de 6 ans (moins de 2 ans dans environ 40% des cas) dont l'activité était modérée à sévère et qui n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique au MTX ou à une biothérapie (environ les deux tiers des malades inclus n'avaient jamais reçu de MTX).

Les résultats étaient évalués toutes les 2 semaines pendant les 4 premières semaines et puis toutes les 4 semaines jusqu'à 24 semaines.

Cette étude a notifié 50 cas soit 17,7% de neutropénie de grade 1 (1500–2000 cellules/mm³) sous tocilizumab par rapport à 21 patients soit 7.7 % sous méthotrexate.

30 cas soit 10,4% de neutropénie de grade 2 (1000–1500 cellules/mm³) sous tocilizumab par rapport à 7 patients soit 2.1 % sous méthotrexate.

9 malades soit (3,1 %) des patients ont présenté une neutropénie de grade 3 (1 000–500 cellules/mm³) sous traitements par le tocilizumab par rapport à 1 patient soit 0.4 % dans le groupe MTX .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Aucune neutropénie de grade 4 n'a été observée dans les deux groupes. Toutes ces anomalies sont apparues dans les 12 semaines après le début de traitement, Les infections cutanées et sous-cutanées ont été signalées plus fréquemment dans le groupe TCZ (4,1 %) que dans le groupe MTX (0,7 %). L'incidence des infections herpétiques était similaire dans les deux groupes de traitement (1,7 vs 1,4 %). Il n'y avait pas de corrélation entre neutropénie et le risque d'infection.

Dans **notre étude**, 2 patients soit 3,7% ont eu une neutropénie de grade 2 et 3 à 6 mois.

1 seul cas a été corrigé il s'agit d'une femme âgée de 54 suivie depuis 13 ans pour une polyarthrite rhumatoïde érosive et déformante, séropositive FR et anticcp2 ayant une activité de la maladie estimée modérée avec un DAS28 à 3.5 sous méthotrexate plus le tocilizumab. Elle a développé une neutropénie de grade 2 à un taux de 1058 mm^3 à 6 mois et qui s'est corrigée spontanément sans changement de protocole thérapeutique. Cette neutropénie a coïncidé avec la diminution de l'activité de la PR, le DAS28 (CRP) est passé de 3.5 à 3.

Dans l'autre cas, il s'agit d'une femme âgée de 73 ans ayant une PR séropositive (FR positif et anticcp2 positif) évoluant depuis 14 ans, L'activité de la maladie est estimée faible avec un $\text{DAS28(CRP)} = 0.9$ au moment de survenue de la neutropénie. La patiente a été traitée initialement par la corticothérapie associée au méthotrexate et la sulfasalazine et qui ont été arrêtés pour inefficacité et remplacés par l'hydroxychloroquine. Après 5

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

semaines de traitement par l'hydroxychloroquine , le tocilizumab a été introduit. À 6 mois, l'évolution a été marquée par l'apparition d'une neutropénie de grade 3 au taux de 530/mm³ . Selon les recommandations d' EMA le traitement a été interrompu et réintroduit après l'augmentation du taux de la neutropénie (>1000/mm³) . A 12 mois , cette neutropénie persistait mais à un grade de sévérité moindre (grade 2) . Aucune infection n'a été rapportée dans ces deux cas ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Le taux de neutropénie relevé dans notre étude (2%) est plus faible que celui retrouvé dans les séries ROSE ,TOWARD,AMBITION et ROUEN (entre 3% et 32%). Il s'agissait majoritairement de neutropénies légères de grade 1 et 2 qui survenaient en début de traitement. Aucun cas de neutropénie sévère de grade 4 n'a été observé.

D'autres études essaient de comprendre les mécanismes par lesquelles le tocilizumab entraîne une neutropénie .En général, les mécanismes qui sous-tendent la neutropénie induite par TCZ ne sont pas entièrement saisis . Plusieurs mécanismes différents de diminution des polynucléaires neutrophiles ont été proposés, notamment la suppression de la moelle osseuse, l'accélération de l'apoptose et la marginalisation des polynucléaires neutrophiles intravasculaires. L'apparition rapide de la neutropénie qui se produit parfois dans les quelques heures suivant l'administration de TCZ ne suggère pas une implication de la moelle osseuse [9,10]. De plus, cette

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

réduction du nombre absolue des neutrophiles ne s'accompagne pas de la suppression de la production d'autres cellules de la moelle osseuse.

Une autre explication possible de la neutropénie induite par le TCZ est que cette dernière peut augmenter l'apoptose des neutrophiles [8], L'effet apoptotique du TCZ sur les neutrophiles a été évalué dans plusieurs études.

L'étude la plus récente a examiné les interactions entre IL-6, TCZ et les neutrophiles in vitro et in vivo [11]. Il a été constaté qu'in vitro, le TCZ n'avait pas d'effet significatif ni sur l'apoptose ni sur la phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages. et par conséquent, la déplétion en IL-6 induite par TCZ ne peut pas expliquer la neutropénie. aussi, les fonctions antibactériennes protectrices des neutrophiles (apoptose, phagocytose, et expression des molécules à la surface des neutrophiles) n'étaient affectées dans les neutrophiles ex vivo isolés de patients atteints de PR recevant du TCZ [11]. Une explication supplémentaire de la neutropénie observée avec le TCZ pourrait être une diminution du pool circulant de neutrophiles. En effet, il a été démontré dans des modèles animaux que l'IL-6 induit une mobilisation rapide des neutrophiles du pool marginé vers le pool circulant [2]. Par conséquent, il est possible que le blocage de l'IL-6 puisse effectivement déplacer les neutrophiles du pool circulant (mesurable par un test sanguin complet) vers le pool marginal de neutrophiles.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

B-Thrombopénie et tocilizumab :

La fréquence de survenue de thrombopénie au cours d'un traitement par tocilizumab chez les patients souffrant de la PR est variable selon les séries, comme mentionnée sur le tableau 7.

Dans l'étude ADACTA [4], leTocilizumab en monothérapie versus l'adalimumab en monothérapie pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (ADACTA) .

Cem Gabay et al ont réalisé cette étude de supériorité de phase 4, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, dans 76 centres de 15 pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Australasie et d'Europe. Ils ont recruté des patients âgés d'au moins 18 ans, ayant une polyarthrite rhumatoïde sévère depuis 6 mois ou plus, et intolérant au méthotrexate ou étaient inapproprié pour la poursuite du traitement par méthotrexate. Les patients ont été répartis au hasard en 2 groupes pour recevoir du tocilizumab 8 mg par kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 4 semaines plus un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ou adalimumab 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines plus un placebo par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Le critère de jugement principal était le changement de score d'activité de la maladie en utilisant 28 articulations (DAS28) de la ligne de base à la semaine 24.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Les patients ont été recrutés entre le 19 mai 2010 et le 21 juin 2011.

326 patients ont été inclus dans l'étude (163 dans chaque groupe). Les caractéristiques initiales des patients étaient beaucoup identique dans chaque groupe. L'âge moyen des patients est 54.4 +/- 12 ans, la durée d'évolution de la PR en moyenne de 7.3 ans dont l'activité était modérée à sévère ; 122 patients soit 75% avaient un facteur rhumatoïde positif ; et 127 patient avaient un AC anticcp2 positif.

La tolérance hématologique à la semaine 24 était comme suit : Une thrombopénie de grade 1 : plaquettes entre 75 000 et 150 000 / mm^3 est apparus chez 15 des 162 (9,3%) patients du groupe tocilizumab, Par rapport à 5 patients des 162 (3.1%) du groupe *adalimumab*.

Aucune thrombopénie de grade 2, 3 ou 4 n'est survenue et aucun accident hémorragique associés à une faible numération plaquettaire n'a été signalé.

Dans une étude Seoul [19], cohorte rétrospective réalisée par Jung Sun Lee, et al, ils ont examiné les dossiers médicaux électroniques de 114 patients atteints de PR traités par tocilizumab entre janvier 2013 et décembre 2017 et qui avaient été exposés à d'autres agents biologiques, les anti TNF, l'abatacept auparavant dans un hôpital tertiaire de référence à Séoul, dans le sud du Corée. Le protocole d'étude a été approuvé par l'Institutional Review Board du Asan Medical Center, Séoul, Corée.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux : informations démographiques ,la durée de la PR ; les comorbides, telles que l'hypertension, le diabète sucré et l'insuffisance rénale; la co-médication par des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie synthétiques conventionnels, y compris le méthotrexate (MTX), la sulfasalazine, le léflunomide et l'hydroxychloroquine ; traitement antérieur avec des produits biologiques, score d'activité de la maladie 28 (DAS 28) et données de laboratoire, y compris la protéine C-réactive (CRP), les plaquettes, le facteur rhumatoïde et l'anticorps anti-protéine citrullinée. Le diagnostic de PR a été posé selon les critères établis par l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative requirements .

Ils ont utilisé le test de McNemar pour comparer la survenue de la thrombocytopénie entre le tocilizumab et les médicaments biologiques antérieurs.

Une thrombocytopénie s'est développée chez 14 patients (12,3 %) traités par tocilizumab .Le délai de développement de la thrombocytopénie était de $27,1 \pm 1.5$ semaines après l'exposition au tocilizumab. La thrombocytopénie était de grade 1 et aucun des patients n'a présenté d'hémorragie.Cependant, un patient a arrêté le traitement par tocilizumab en raison de la détérioration progressive de la thrombopénie.

Dans l'étude Rouen [5] :déjà décrite dans le chapitre précédent .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

3 patients soit 5,8 % ont eu une thrombopénie avec un taux de Plaquettes compris entre 100 000 et 150 000/mm³ apparue après 12 semaines de traitement par le tocilizumab . Dans un cas, une diminution de posologie du TCZ à 4 mg/kg a été préconisé parce que le malade a présenté une cytolysse hépatique associée.

Dans l'étude ROSE [6] :

30 patients soit 7,4 % ont présenté des taux de plaquettes de grade 1 CTC commun toxic criteria (100000/mm³ à 150000/mm³) dans le groupe tocilizumab . Aucune diminution du taux de plaquettes à des grades CTC 2-4 n'a été rapportée. La plupart de ces thrombopénies sont apparues dans les 12 premières semaines du traitement et aucun événement hémorragique associé à un taux de Plaquettes de grade 1 n'a été signalé.

Dans notre étude ,4 patients soit 7,5 % ont présenté une thrombopénie légère Comprise entre 100000/mm³ et 150 000/mm³ à 6 mois. Les patients ont continué le même protocole du traitement vue que l'état clinique le permettait et le taux de la thrombopénie est supérieur à 100000/mm³ . selon les recommandations de traitement par le tocilizumab ,on peut poursuivre le traitement. Un seul cas a été corrigé malgré la poursuite du

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

traitement par le tocilizumab. Il s'agit d'une femme âgée de 58 ans ayant une PR séropositive (FR positif et anticcp2 positif), érosive et déformante,

La patiente a été initialement traitée par la corticothérapie associée au méthotrexate et leflunomide qui ont été arrêtés pour une réponse insuffisante. Le tocilizumab a été introduit en association avec l'hydroxychloroquine.

Pour les autres 3 cas la thrombopénie persistait à 12 mois avec un taux de plaquettes compris entre 100000/mm³ et 150 000/mm³ sans aucun accident hémorragique associé.

La plupart des thrombopénies observées au cours de ces études sont légères et entraînent rarement l'arrêt de traitement ou le changement de protocole de traitement.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Tableau 6: le pourcentage de thrombopénie selon les séries.

Etude	Nombre de patients thrombopéniques	Pourcentage de thrombopénie
Etude Rouen [5]	3	5,8 %
Etude Rose [6]	30	7,4 %
Etude ADACTA [4]	15	9,3%
Etude Séoul [19]	14	12,3%
Notre étude	3	6%

C-Malignité et tocilizumab :

Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité comme le TNF- α ou l'IL-6. Lors du développement préclinique du tocilizumab, il n'a pas été constaté d'accidents suggérant une élévation du risque néoplasique. Au cours de la phase de développement clinique de la molécule (phases II et III), un nombre réduit de cancers a été observé avec une prévalence semblable à celle notée dans les groupes témoins traités par MTX, dans les études de monothérapie et dans les groupes traités par les traitements de fond conventionnels et le placebo dans les études d'association.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

L'effet de l'IL-6 dans la cancérogenèse a été principalement analysé. Les effets de l'IL-6 ont été étudiés in vitro sur des lignées cellulaires et in vivo sur des modèles animaux, de souris dépourvues d'IL-6 (IL-6 -/-) ou traitées avec des dominants négatifs d'IL-6, chez qui le comportement des tumeurs induites a été analysé. Ces études indiquent globalement un rôle protumoral de l'IL-6. Celle-ci facilite la survie (inhibition de l'apoptose) et la multiplication des cellules cancéreuses ainsi que la migration métastatique par la stimulation de l'adhésion cellulaire et de l'angiogenèse. En plus, l'IL-6 contribue également au développement de phénomènes de chimiorésistance. Son effet sur la réponse immunitaire anti-tumorale est plus controversé [12,13]. Ces effets globalement procarcinogènes s'exercent à travers l'activation de la voie JAK-STAT (STAT3) mais aussi la voie des MAPkinases. On ne connaît que quelques rares modèles in vitro et in vivo d'IL-6 pouvant avoir un rôle anti-tumoral [14,15].

Le rôle de l'IL-6 a été étudié dans différentes affections néoplasiques humaines :

Des travaux ont montré que le polymorphisme de son promoteur était associé à une élévation des taux sériques d'IL-6 et est corrélé à l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs (lymphome, myélome) mais aussi de cancers solides (côlon, sein)[16,17].

Globalement, l'IL-6 est donc considérée comme un facteur protumoral dans les syndromes lymphoprolifératifs (myélome, lymphome, maladie de Castleman).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Une méta-analyse portant sur les essais cliniques contrôlés-randomisés, ayant un suivi d'au moins 24 semaines, a révélé qu'il n'y avait pas de risque de développement rapide d'une hémopathie maligne sous tocilizumab seul ou en association au MTX dans la polyarthrite rhumatoïde [18].

L'IL-6 est une cytokine multipotente qui peut médier la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétant des immunoglobulines, stimuler la croissance autocrine ou paracrine des cellules de myélome, induire des protéines de phase aiguë dans les cellules hépatiques et peut influencer la pathogenèse de plusieurs maladies en mécanismes autocrines ou paracrines. Les patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) ont des concentrations sériques accrues d'IL-6 ; des taux accrus d'IL-6 peuvent être associés à la présence de LNH à cellules B. Les données présentées dans cette revue indiquent que les cellules néoplasiques de patients atteints de LNH contenaient des concentrations élevées d'IL-6. Ainsi, les taux sériques élevés d'IL-6 semblent provenir des cellules de lymphome chez les patients atteints de LNH à cellules B, ce qui suggère que les cellules néoplasiques peuvent moduler l'état général des patients atteints de LNH à cellules B. L'inhibition ou la modification de la production d'IL-6 dans les cellules de lymphome peut conduire à un contrôle plus efficace de l'état général des patients atteints de LNH à cellules B. donc l'inhibition l'IL-6 pourrait être bénéfique dans un lymphome B non hodgkinien. [20]

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Dans notre étude une seule patiente, soit 2%, a développé un lymphome malin non hodgkinien après un an de traitement par le tocilizumab et bien sûr a nécessité l'arrêt du traitement .

Il s'agit d'une femme âgée de 61 suivie pour une PR, érosive, déformante et séropositive depuis 20 ans .

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2010 sans délai entre l'apparition de premier symptôme et le diagnostic de la PR. L'activité de la maladie est estimée modérée avec un DAS28(CRP)=3.2.

La patiente est traitée initialement par le méthotrexate plus la corticothérapie. Puis le tocilizumab en association avec le méthotrexate à cause d'une réponse insuffisante au méthotrexate seul .

Le diagnostic de lymphome non hodgkinien de type ganglionnaire a été établie après un an de l'introduction de tocilizumab ce qui a entraîné son arrêt .

Le risque de néoplasie est difficile à préciser à partir des études cliniques en raison du nombre limité de patients.

Beaucoup d'études sont nécessaires pour essayer d'éclairer le risque néoplasique et l'implication du tocilizumab dans l'apparition des lymphomes au cours du traitement de la polyarthrite vue que la maladie elle-même peut être responsable de survenue de lymphome dans les formes sévères.

Au final , malgré la différence de fréquence des complications hématologiques rencontrés dans chaque série, la plupart de ces études

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

rapportent essentiellement des neutropénies et thrombopénies modérées sans conséquence clinique et n'entraînant pas d'arrêt du tocilizumab. Cela justifie donc les précautions à prendre avant et pendant le traitement par le tocilizumab lors de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Tous les patients doivent avoir un hémogramme normal avant de commencer le traitement par le tocilizumab et une surveillance de la NFS s'impose tant que le traitement est en cours. A la lumière des données de la littérature, la tolérance hématologique de ce médicament reste satisfaisante.

Nous avons réalisé une comparaison de la prévalence des complications hématologiques entre les deux groupes de patients : ceux recevant du tocilizumab en monothérapie et ceux recevant du tocilizumab en association avec un DMARDS.

On n'a pas trouvé dans la littérature de travaux comparant les complications hématologiques du tocilizumab en monothérapie versus tocilizumab en association à un dmards .

Parmi les études se rapprochant du sujet citons :

Dans l'étude TOWARD [1], Les groupes étaient composés de patients recevant du tocilizumab plus un DMARDS et dmards plus placebo .La prévalence des complications hématologiques dans le groupe de tocilizumab associé à des DMARD était de 34%, ce qui est plus élevé par rapport au groupe de DMARD plus placebo (5%).

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Dans l'étude AMBITION [3], les groupes étaient constitués de patients recevant du tocilizumab en monothérapie et de patients recevant du MTX en monothérapie et la prévalence des complications hématologiques dans le groupe de monothérapie au tocilizumab était de 30,1%, contre 10,2% dans le groupe recevant uniquement le méthotrexate

Dans notre étude, la prévalence des complications hématologiques dans le groupe de tocilizumab associé à des DMARD était de 11.6%, soit 5 cas sur un total de 43 patients . Ces cas comprenaient un cas de leuco-neutropénie, un cas de lymphome non hodgkinien et 3 cas de thrombopénie. En revanche, dans le groupe de tocilizumab en monothérapie , composé de 10 patients, aucune anomalie hématologique n'a été observé.

On peut indirectement conclure dans l'étude TOWARD que les complications hématologiques sont plus fréquentes avec le tocilizumab en association aux méthotrexate.

Il serait donc préférable de l'utiliser en monothérapie pour améliorer la tolérance hématologique

2–Les facteurs associés au complications hématologiques :

Francisco Espinoza et al [21] ont réalisé une étude rétrospective sur 499 patients traités avec au moins 1 des 3 bDMARD IV l'abatacept , l'infliximab et tocilizumab à partir d'avril 2009 à juin 2014 au service de rhumatologie de Lapeyronie CHU Montpellier, France .Le but de ce rapport est d'examiner la

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

prévalence neutropénie chez une cohorte de patients traités par ces 3 classes différentes de bDMARD intraveineux (IV) L'Incidence, les facteurs de risque et l'effet de la neutropénie sur le risque d'infection ont été analysés .

Une régression logistique multivariée a été réalisée et a trouvé que les facteurs prédisposant à l'apparition d'une neutropénie avec le tocilizumab IV étaient les antécédents de neutropénie pendant un traitement par MTX (OR 1,56, IC à 95 % : 1,17–7,14), l'utilisation concomitante de MTX (OR 1,21, IC à 95 % : 1,01–2,64). Aucune corrélation avec l'âge, le sexe ; la durée de la maladie, le statut des AC–anticcp ou FR n'a été identifié .

La neutropénie associée auTCZ semble dépendre de la dose car son incidence de neutropénie était de 7,2 % chez les patients ayant commencé le TCZ à 6 mg/kg, contre 25,8 % chez les patients qui l'ont reçu à la dose de 8 mg/kg .

Yong–Gil Kim Jung Sun Lee et al [19] ont évalué l'incidence de la thrombopénie induite par le tocilizumab et les facteurs cliniques associés au développement de celle–ci.Les patients atteints de PR, qui ont été traités par tocilizumab et qui avaient déjà été exposés à d'autres agents biologiques hôpital tertiaire entre janvier 2014 et décembre 2017, ont été évalués rétrospectivement.Ils ont comparé l'incidence de la thrombopénie entre le tocilizumab et les médicaments biologiques antérieurs.De plus, les facteurs associés à la thrombopénie ont été analysés à l'aide de la régression logistique.Au total, 114 patients atteints de PR ont été traités par tocilizumab pendant 90,5 semaines en moyenne (intervalle interquartile, 30,9~ 174,9).Une

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

thrombopénie a été rapportée chez 14 patients (12,3 %). La plupart des cas étaient des thrombopénies de grade 1.

L'analyse univariée a indiqué que l'âge avancé, la présence de diabète sucré et la numération plaquettaire faible avant le traitement par tocilizumab étaient significativement associés au développement de la thrombopénie. Par ailleurs, l'analyse multivariée a montré que l'âge

(OR, 2,170 ; IC à 95 %, 1,118~ 4,211 ; p=0,022) et la numération plaquettaire avant traitement (OR, 0,972 ; IC à 95 %, 0,954~0,990 ; p=0,002) ont été significativement associées au développement d'une thrombopénie. Il n'y avait pas d'association avec le sexe, la durée d'évolution de la maladie ; les AC-antiCCP ou FR ou l'utilisation concomitante du méthotrexate .

Dans notre étude, contrairement à la littérature le seul facteur prédictif de l'apparition des complications hématologiques sous tocilizumab était la positivité de anticcp2 . Tous les patients ayant développé une atteinte hématologique sous tocilizumab avaient des AC anti-antiCCP2 positifs soit 83%, seul un patient était négatif pour la sérologie anti-CCP2. Cette différence était statistiquement significative avec une P value à P=0.02.

Par contre, aucune association entre l'atteinte hématologique, l'âge, le sexe la durée d'évolution de la PR , le caractère érosif, la prise concomitante de traitement symptomatique (corticothérapie , anti-inflammatoire non stéroïdiens) ou de traitements de fonds classique n'a été retrouvée .

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

CONCLUSION

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Le traitement de la PR s'est considérablement amélioré au cours de ces années. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques ont permis de développer de nouvelles méthodes biologiques, des thérapies ciblant des médiateurs immunitaires spécifiques. Sur la base de ces avancées fondamentales, des anticorps anti-IL6 ont été développés et commercialisés pour le traitement de la PR. L'efficacité de cette classe thérapeutique a été prouvée aussi bien en monothérapie et qu'en association avec les DMARDS.

Dans notre étude , on a montré que le tocilizumab a une bonne tolérance hématologique dans notre population marocaine ce qui encourage davantage l'utilisation de cette molécule chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec au DMARDS ou en première intention dans les formes d'emblée sévère.

Malgré sa bonne tolérance, on doit être vigilant au cours de son utilisation, avec une surveillance stricte de la formule hématologique pendant toute la durée du traitement.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

RESUME

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Introduction :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'IL6, utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde . Le tocilizumab peut être responsable d'une atteinte hématologique dont les plus fréquentes sont la baisse des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes. Le but de notre étude est de déterminer la prévalence des atteintes hématologiques à 12 mois de traitement par le tocilizumab dans le cadre du RBSMR et de rechercher des facteurs associés à l'apparition de ces complications.

Matériel et méthodes :

53 patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde ont été analysés, répondant aux critères ACR/EULAR 2010 sous tocilizumab, inclus dans le registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie « RBSMR study». Les résultats obtenus ont porté sur la base de données gelée à 12 mois. Une analyse descriptive et analytique de la population a été réalisé par un logiciel SPSS version 13.

Résultats :

224 patients PR ont été inclus dans le registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie RBSMR study. 23.66% soit 53 patients était sous Tocilizumab à l'inclusion. 18,8% en monothérapie et 81,2% associés à un Dmards classique. L'âge moyen était de 53,24 ans. 90.6% étaient des

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

femmes. FR positif dans 88.7%, 35,8% avait un Ac Ant-ccp2 positif (plus de 10fois la normale). La prévalence de l'atteinte hématologique était de 9.4% (5 cas) répartis comme suit : un cas de leuco neutropénie, 3 cas de thrombopénie et un cas de lymphome malin non hodgkinien.

L'analyse bivarié a trouvé une association statistiquement significative entre l'apparition des atteintes hématologiques et la sérologie rhumatoïde pour les Ac anti-ccp2. Par contre, aucune association entre l'atteinte hématologique et l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, le caractère érosif, la prise concomitante de traitement symptomatique (corticothérapie, anti-inflammatoire non stéroïdien), ou de traitements de fonds associés dmards classique n'a été retrouvé . De même aucune corrélation entre ces évènements et le risque infectieux ou hémorragique n'a été notifié .

Conclusion :

L'atteinte hématologique représente un effet indésirable décrit dans la littérature, relativement fréquent et souvent peu sévère chez les patients PR traités par tocilizumab. Elle est en général sans conséquence clinique grave et n'impose que rarement l'arrêt du traitement. Néanmoins, une surveillance de l'hémogramme est recommandée avant et au cours du traitement.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

ANNEXES

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

LA FICHE D'EXPLOITATION

Nom de l'examineur :

date de la visite :

Nom et prénom du patient :

numéro de téléphone :

Données Socio- démographiques :

Date de la visite :

date de naissance :

Sexe : homme femme

merci d'entourer une seule case

Niveau d'instruction :

Analphabète études primaires études secondaires études supérieures

NSP(ne sais pas)

Statut matrimonial :

célibataire marie(e) divorce (e) veuf (ve) NSP

Type d'assurance maladie :

Aucune RAMED CNSS CNOPS FAR prive payant aucun NFP

profession :

Rurale fonctionnaire libérale femme au moyenne autre (à préciser)

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Diagnostic PR :

- Caractéristiques de la PR

1.date du début des symptômes : NSP

2.date du diagnostic : NSP

3.date du début de biothérapie actuellement encours

4.facteurs rhumatoïdes : séropositif séronégatif nsp

5.AC anticcp2 :

non fait négatif positif entre 1 et 3 positif entre 3 et 10 positif à plus de 10 fois nsp

6. **sévérité de la maladie :**

ATCD de chirurgie du fait de la PR : si oui nombre totale de remplacement articulaire nombre d'arthrothese

Resections MCP/MTP : oui non nps PTG si oui : Droit Gauche.

Autres chirurgie : oui non nsp si oui type : nsp

Vascularite : oui non nsp si oui date de survenue

Activité de la maladie (le jour de initiation de la biotherapie en cours) :

Eva patients EVA fatigue EVA medecine nqd nqg vs crp pois la taille H.A.Q

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Radigraphie des mains de face : fait / / no fait / / si fait caractère érosif :

Histoire des thérapeutiques :

Corticoïde oui non nsp

Corticoïde	Date de debut	Prise actuelle oui non	Dose actuelle en mg	Dose cumulée en mg

Antalgiques et ains :

Prise d'antalgiques ou AINS ces 3 derniers mois : oui non NSP				
Nom	Dose moyenne mg/j	Durée de traitement	Date de début	Date de fin
		<1j /sem		En cour :oui non
		1à3 j /sem		
		3à5 j/sem		

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

		Sup à 5 j/sem		
		Chaque jour		

DMARDS : OUI NON NSP

NOM	Date de début	Date de fin	Status*	Type d'effets secondaires

*1 arrêté pour effets secondaires 2 arrêtée pour inefficacité 3 arrêtée pour une autre raison 4 en cours

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Comorbidités :

Maladie et FDR cardiovasculaires :

1.HTA : oui non

Si oui : traite non traite nsp date de TRT nsp

2.Diabete : oui non si oui date de diagnostic :

3.tabagisme actuel ou sevre oui non si oui nombre de paquets / années

4.cardiopathie systémique : oui non si oui date de diagnostic :

5.infarctus de myocarde : oui non si oui date de diagnostic :

6.avc ischémique : oui non si oui date de diagnostic :

7.traitement anti-agrégant plaquettaire en cours : oui non si oui

posologie :

8.ATCD familial au 1 ère degré de maladie coronarienne ou AVC : oui non

si oui : date de dc

9 .sédentarité : oui non

10. hypercholestérolémie diagnostiquée : oui non si oui date

de diagnostic :

est elle traitée ?

11.hypertriglyceridemie diagnostiquée : oui non nsp si oui

date de diagnostic : est elle traitée ?

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Atcd infectieux

Tuberculose pulmonaire : oui non nsp

Si oui date localisation traitement : oui non si
oui :préciser le traitement

Antécédant de notion d'IDR positive à la tuberculine oui non
nsp si oui est-ce qu'un traitement preventif a été
donne ? si oui type de traitement :

Test au quantiferon positif : oui non nsp

si oui est-ce qu'un traitement preventif a été donne ? si oui type de
traitement :

Hépatite : si oui

Hépatite B : oui non si oui date de Diagnostic :

Hépatite C : oui non si oui date de Diagnostic :

Dernière visite chez les dentiste : date nsp

Cancer : diagnostic fait oui non si oui : date de DC

Type de cancer : 1 sein 2.colon 3.uterus 4.prostate 5 poumon 6
lymphome 7 autres

Dépression : diagnostic fait : oui non si oui : date de DC

prise d'antidépresseurs présent passé jamais NSP

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

BPCO : diagnostic fait oui non si oui : date de DC

Prise de traitement : présent passé jamais NSP

Ulcère : diagnostic fait : oui non si oui : date de DC dernier contrôle
date

diverticulite colique diagnostic : oui non si oui date de diagnostic :
dernier contrôle date :

ménopause : oui non si oui date : nsp

ostéoporose : oui non si oui date : nsp

si oui type : ostéodensitométrique fracturaire

si fracture : DMO réalisée oui non nsp localisation ;

traitement anti ostéoporotique en cours : oui non nsp

fibromyalgie : oui non nsp si oui date de diagnostic : nsp

histoire des biothérapies

Date de l'initiation de la première biothérapie :

bilan pré thérapeutique pour la biothérapie actuelle

-hémogramme : fait pas fait

-électrophorèse des protéines sériques : fait pas fait

Si fait : normal anormale

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

si anormal : profil inflammatoire gammopathie monoclonale autre :

-transaminases fait pas fait si fait normal anormal si anormal ASAT ALAT :

-sérologies des hépatites B et C : fait pas fait

Si fait : négative positive

Sérologie VIH : négative positive

AC anti-nucléaire : fait pas fait

AC anti ADN natifs : fait pas fait

Radiographie du thorax : Normal anormal si anormal :
préciser

IDR : fait pas fait si fait valeurs en mm :

Contrôle et mise à jour des vaccinations : fait pas fait

Test au Quantiferon positif : oui non

si oui est ce qu'un traitement préventif a été donné ? si oui type de
traitement :

Dernière vaccination pneumocoque : fait pas fait nsp si fait la date
:

Dernière vaccination grippe : fait pas fait nsp si fait la date :

Contraception : oui non si oui type : pilule mécanique autre préciser :

ECBU : fait pas fait si fait infection urinaire : oui non

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

TPHA VDRL TPHA VDRL : fait pas fait si fait : normal négative
positive

Bdmards :

Nom	Date de début	Date de fin	Status *	Type d'effets secondaires	nsp

*1 arrêtée pour effets secondaires 2 arrêtée pour inefficacité 3 arrêtée pour une autre raison 4 encours

Evènements indésirables apparus pendant la biothérapie actuelle :

Le patient présent t-il effets indésirables suite à la biothérapie en cours ?
oui non

Infections : oui non si oui

Infection non spécifique oui non si oui

Siege :

Infection communautaire respiratoire : oui non si oui la date :

Pneumonie interstitielle à germes intra cellulaires : oui non si oui la date

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Infection urinaire : oui non si oui la date :

Infection digestive : oui non si oui la date :

Infection orl : oui non si oui la date :

Infection articulaire : oui non si oui la date :

Autres : oui non si oui la date :

préciser lesquelles :

Tuberculose maladie : oui non si oui la date siège :
pulmonaire extra pulmonaire

Mycobactéries atypiques : oui non si oui la date germe :

Infections fongiques : oui non si oui la date germe :
siège :

Infections virales : oui non si oui la date

Cancers : oui non si oui

Cancers solides : oui non si oui date : siège : type
histologique :

Cancers cutané : oui non si oui Siège :

type histologique : carcinome cutanés mélanome

Lymphome : oui non si oui : date :

Type : hodgkinien non hodgkinien siège:

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Autres hémopathies malignes : oui non si oui date :

Type : leucémie leucémie lymphoïde chroniques myélome

gammopathie monoclonale type MGUS autres a préciser

Effets paradoxaux : oui non

Réactions cutanées : oui non date :

type :

- psoriasis et éruption psoriasiformes -réaction lichénoïde
- dermatite interstitielle granulomateuse - eczémas
- granulome annulaire -nodules rhumatoïde

autre à préciser :

uvéite paradoxale : oui non si oui la date :

sarcoïde : oui non si oui la date :

vascularite : oui non si oui la date :

colite inflammatoire : oui non si oui la date :

maladie démyélinisante : oui non si oui la date :

type : sclérose en plaque neuropathies démyélinisante inflammatoire LEMP

syndrome des anti-phospholipides : oui non si oui la date :

lupus : induit oui non si oui la date

AC anti-chimérique : oui non si oui la date

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Grossesse : oui non

Si oui statut en cours : avortement IVG menée à terme

Si menée à terme : nouveau-né normal nouveau-né anormal

si nouveau-né anormal : malformation prématurité

réaction à la perfusion : oui non

intolérance immédiate oui non si oui la date

sévérité :

Modérée : fièvre frisson nausées vomissement céphalées prurit érythème urticaire

Sévère : exanthème douleur thoracique palpitation dyspnée

Grave : hypotension bronchospasme état de choc décès

Intolérance retardée (2 à 12 jours après injection) oui non si oui
date :

Type : arthromyalgie fièvre éruption cutanée œdème de Quincke
autres :

Pathologie iléo colique (diverticulite) oui non si oui date :

Pathologie hépatique :

Cytolyse : date si oui à préciser valeur ASAT : ALAT :

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Cholestase : date si oui à préciser valeur GGT : ASAT : ALAT :

bilirubine :

Anomalies hématologiques

Leucopénie : oui non si oui valeur :

date :

Neutropénie : oui non si oui valeur :

date :

Thrombopénie : oui non si oui valeur :

date :

Hypercholestérolémie : oui non si oui valeur :

date :

Si oui cholestérol total LDL cholestérol HDL cholestérol

Évènements cardiovasculaires : oui non si oui date :

Si oui préciser :

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Sal visite 6 mois et 12 mois :

1-globalement, comment évaluez-vous votre état de sante depuis la dernière visite :

Pas satisfaisant un peu égale bon très satisfaisant

2-selon les domaines, quelle est votre évaluation de

Mobilité : aucune gêne gêne moyenne très gênée

Autonomie : aucune gêne gêne moyenne très gênée

Activités courantes : aucune gêne gêne moyenne très gênée

Douleur : aucune gêne gêne moyenne très gênée

Anxiété/dépression : aucune gêne gêne moyenne très gênée

EVA :qualité de vie (o pire état de sante ,100 très satisfaisante) :

/100

EVA FATIGUE (0 très fatigue, 100 aucun fatigue) :

Rendement professionnel (0 rendement nul ,100 rendement très élevé)

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Statut de la maladie :

Activité de la maladie : PR

EVA fatigue : /10 NSP/ /

EVA patient: /10 NSP/ /

EVA appréciation médecin : /10 NSP/ /

NAG (/78) : NSP/ /

NAD (/28) : NSP/ /

VS (mm 1st H) : NSP/ /

CRP : NSP/ /

Poids en Kg : NSP/ /

Taille en cm : NSP/ /

PAS : NSP/ /

PAD : NSP/ /

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Sédentarité (absence d'activité physique régulière : oui / / NON/ /
NSP / /)

Hypercholestérolémie diagnostiquée : oui// non / / si oui est-elle traitée oui
// non // date de diagnostique / / / /

hypertriglycéridémie diagnostiquée : oui// non / / si oui est-elle traitée oui
// non // date de diagnostique / / / /

DEPRESSION : diagnostic fait oui// non // si oui date / /

BBCO : diagnostic fait oui// non // si oui date / / prise d'un
traitement présent / / jamais / / NSP/ /

ULCERE diagnostic fait oui// non // si oui date / / dernier
contrôle oui / / NON/ / SI OUI DATE:/ /

OSTEOPOROSE : diagnostic fait oui// non // si oui date / / si oui
type : osteodensitométrie : fracturaire :

si fracturaire DMO réalisée : oui / / non/ / nsp/ / localisation :
poignet ,Vertèbre ,ESF.

traitement ostéoporotique en cours : oui// non// localisation :
poignet, Vertèbre ,ESF.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Histoire des biothérapies :

Statut de la biothérapie de la visite précédente :

En cours: / /

Arrêté pour effets secondaires / /

Arrêté pour inefficacité / /

Arrêté pour autre raison / /

Si arrêté pour : effets secondaires/ inefficacité ou autre raison ?

Préciser: / / ne sait pas / /

Bilan pré thérapeutique pour la biothérapie actuelle

(à remplir seulement si changement de biothérapie)

Nouveau traitement : oui/ / non/ / NSP / / si oui : date / / NSP / /

Hémogramme : fait/ / pas fait / /

		VALEUR	NSP
Hémogramme	HB (mg/l)		
	VGM		
	CCMH		
	GB (/mm3)		

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

	PNN (/mm3)		
	lymphocytes (/mm3)		
	PQ (mm3)		

Electrophorèse des protides sériques : fait / / pas fait / / SI fait : normale
anormale

si anormale : profil inflammatoire gammopathie monoclonale
autre :

Transaminases : fait / / pas fait / / SI fait : normal anormal si
anormal : ASAT : ALAT :

Sérologie des hépatites B et C : fait // pas fait // si fait : positive négative

Sérologie VIH : négative positive nsp

AC anti-nucleaire : fait // pas fait // AC anti-ADN naïfs : fait
// pas fait //

radiographie de thorax : normal anormal si anormal préciser :

intradermoréaction a la tuberculine (5 unité) : fait // pas fait / / si
fait : valeur en mm : / /

Contrôle et mis a jour des vaccinations : fait // pas fait //

QUANTIFERON : fait // pas fait //

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Dernière vaccination pneumocoque : fait // pas fait // si fait la date :

Dernière vaccination grippe : fait // pas fait // si fait la date :

ECBU : fait // pas fait // si fait infection urinaire : oui/ / non //

TPHA VDRL TPHA VDRL : fait // pas fait : si fait : normal positive
négative

	Valeur	Ne sait pas
Cholestérol total(g/l)		
Triglycérides (g/l)		
HDL(g/l)		
LDL(g/l)		
Glycémie (g/l)		
Uricémie (mg/l)		
Créatininémie(mg /l)		
Calcémie (mmol/l)		
phosphorémie(mmol/l)		
Albumine (g/l)		
Vit 25(ng/ml)		
PTH(ng/ml)		

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Événements indésirables apparus pendant la biothérapie actuelle

Le patient présente-t-il des effets indésirables suite à la biothérapie en cours ? oui non

Si oui :

Infections : oui non si oui

Infection communautaire respiratoire : oui non si oui :

date / /

pneumonie interstitielles à germes intra cellulaires : oui non

si oui date / /

Infection urinaire : oui non si oui : date / /

Infection digestive : oui non si oui : date / /

Infection orl : oui non si oui : date / /

Infection articulaire : oui non si oui : date / /

Autres : oui non si oui : date / / si oui préciser :

Tuberculose maladie oui non si oui : siège pulmonaire : / /

EXTRA pulmonaire : / /

Preuve : bactériologie / / histologique / / présomption : / / NSP //

IDR : NSP//

QUANTIFERON : NSP //

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Mycobactérie atypiques : oui non si oui : date / / germe:/ /

siège:/ /

Infection fongique : oui non si oui : date / / germe:/ /

siège:/ /

Infection virales : oui non si oui : date / / type:/ /

CANCER : oui non si oui :

Cancer solides : oui non si oui : date / / siège:/ /

TYPE : / /

Cancer cutanés : oui non si oui : date / / siège:/ /

TYPE : / /

Lymphome : oui non si oui : date / / type : hodgkinien/ /

NON hodgkinien // siège :

AUTRES hémopathies malignes :oui non si oui date:/ /

TYPE: leucémie / / Leucémie lymphoïde chronique / / Myélome / /

AUTRES:/ /

Effets paradoxaux : oui / / non / / si oui :

- Réactions cutanées oui / / non // si oui : date / /

Type : psoriasis et éruptions psoriasiformes / / Eczéma/ /

réactions lichénoïdes

Autres : préciser

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

- uvéite paradoxale : oui non si oui date / /

- sarcoïdose : oui non si oui date / /

- vascularite : oui non si oui date / /

- colite inflammatoire : oui non si oui date / /

Pathologie auto-immune

- Maladie démyélinisante : oui non si oui : date / / type : / /

- Syndrome des anti-phospholipides : oui non si oui : date / /

- LUPUS : oui non si oui : date / /

- AC anti-chimérique : oui non si oui : date / /

- Grossesse chez le conjoint : oui non si oui : date / /

Réactions à la perfusion : oui non si oui : date / /

- Intolérance immédiate : oui non si oui : date / /

Sévérité : modérée sévère grave

- Intolérance retardée : type : / /

Pathologie ilio colique : oui non si oui :

Pathologies hépatiques : oui non si oui :

Cytolyse : date : / / ASAT : ALAT :

Cholestase : date / / si oui,

préciser valeur : GGT : ASAT : ALAT : bilirubine totale :

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

Anomalies hématologiques :

- Leucopénie : oui non si oui valeur : / / date / /
- Neutropénie : oui non si oui valeur : / / date /
/
- Thrombopénie : oui non si oui valeur : / / date /
/
- Hypercholestérolémie : oui non si oui valeur : / /
date / /

Si oui préciser valeur : cholestérol total : LDL : HDL :

AUTRES effets indésirables : oui non si oui date : préciser:/ /

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

BIBLIOGRAPHIE

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

1. **Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968–80.
2. **Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
3. **Jones G, Sebba A, Gu J, et al.** Comparison of Tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
4. **Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.** Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.
5. **Lucie Dick.** Facteurs prédictifs de réponse et données de tolérance du tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Sciences*

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

- pharmaceutiques. 2013. Dumas-00846412
6. **Yusuf Yazici, Jeffrey R Curtis, Akgun Ince, Herbert Baraf, Raymond L Malamet, Lichen L Teng, Arthur Kavanaugh** Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* . 2012 Feb;71(2):198-205.
 7. **O. Shovman · Y. Shoenfeld · P. Langevitz** Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature *Immunol Res* . 2015 Feb;61(1-2):164-8. doi: 10.1007/s12026-014-8590-4.
 8. **Szalay B, Acs L, Vàsàrhelyi B, et al.** Successful use of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis following severe pancytopenia during etanercept therapy. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:377-9.
 9. **Nagamine R, Chen W, Hara T, et al.** Immediate reduction of white blood cell count after tocilizumab administration was observed in some cases. *Mod Rheumatol*. 2009;19:348-50.
 10. **Nishimoto N1, Yoshizaki K, Maeda K et al.** Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol*. 2003;30:1426-35.
 11. **Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al.** Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo.

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

- Rheumatology (Oxford). 2014;53:1321–31.
12. **Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R.** Interleukin–6 and its receptor in cancer: implications for Translational Therapeutics. *Cancer* 2007;110:1911–28.
 13. **Mumm JB, Oft M.** Cytokine–based transformation of immune surveillance into tumor–promoting inflammation. *Oncogene* 2008;27:5913–9.
 14. **Rabau M, Kashtan H, Baron S et al.** Inhibition of CT–26 murine adenocarcinoma growth in the rectum of mice treated with recombinant human interleukin–6. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994;15:257–64.
 15. **Bihl M, Tamm M, Nauck M et al.** Proliferation of human non–small–cell lung cancer cell lines: role of interleukin–6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:606–12.
 16. **Lan Q, Zheng T, Rothman N et al.** Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non–Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:4101–8.
 17. **Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Felekouras E et al.** Relation between common polymorphisms in genes related to inflammatory response and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:5037–43.
 18. **Lopez–Olivo MA, Tayar JH, Martinez–Lopez JA et al.** Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta–analysis. *JAMA* 2012;308:898–908

les complications hématologiques du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, données du registre marocain des biothérapies de la société marocaine de rhumatologie (RBSMR).

19. **Jung Sun Lee, Ji Seon Oh, Seokchan Hong, Chang-Keun Lee, Bin Yoo, Yong-Gil Kim** Tocilizumab-induced Thrombocytopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis J Rheum Dis 2019; 26(3): 186-190
20. **Kato, Tomohiro Kinoshita, Sadao Suzuki, Tetsuro et al** , Production and Effects of Interleukin-6 and Other Cytokines in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma <https://doi.org/10.3109/10428199809058383> . epub 09 july 2009
21. **Francisco Espinoza , Pierre Le Blay , Bernard Combe** Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug (bDMARD)-induced Neutropenia: A Registry from a Retrospective Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Treated with 3 Classes of Intravenous bDMARD doi: 10.3899/jrheum.150457. Epub 2017 Apr 15.