

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



TOCILIZUMAB : EFFICACITE ET TOLERANCE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE EN PRATIQUE COURANTE (A PROPOS DE 44 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur GHANI NAJOUA
née le 13 Février 1981 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : RHUMATOLOGIE**

Sous la direction de :
Professeur HARZY TAOUFIK
Professeur BERNARD COMBE

Juin 2012

SOMMAIRE

Chapitre I : Introduction	2
Chapitre II : Rappels physiologiques sur l'IL6 et inflammation	4
A- Généralités	4
B- biologie cellulaire	6
C- activité biologique de l'IL6	9
Ø Action sur l'hématopoïèse	9
Ø Implication dans la phase aigue de l'inflammation	9
Ø Rôle de l'IL6 dans la polarisation des lymphocytes TCD4	10
Chapitre III : IL6 et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	12
a) Rôle de l'IL6 dans l'inflammation et la destruction articulaire de la PR.	13
b) IL6 participe aux manifestations systémiques de la PR	13
Chapitre IV : Modulation de l'IL6 dans PR	15
a) Un antagoniste du récepteur de l'IL6 ou un anticorps dirigé contre l'IL6 ..	15
b) Tocilizumab	15
c) Etudes cliniques avec le tocilizumab dans la PR	17
Chapitre V : Présentation de l'étude personnelle	25
1) Matériels et méthodes	25
2) Analyse statistique	25
3) Résultats	26
Chapitre VI : Discussion	40
Chapitre VII : Conclusion	43

CHAPITRE I: INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important, notamment dans les formes sévères, et qui peut également mettre en jeu le pronostic vital. Elle retentit globalement sur la qualité de vie et même à long terme sur l'espérance de vie(1). Ces dernières années nous assistons à la commercialisation de plusieurs nouvelles molécules dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec la mise sur le marché de traitements spécifiques et efficaces sur les manifestations cliniques et aussi sur la progression structurale. Les biothérapies ont en effet totalement changé nos pratiques dans la PR, avec des ambitions tournées vers un objectif plus élevé, c'est-à-dire la rémission de la maladie (1).

Les anti TNF ont connu un succès retentissant dans la PR (1) mais les non réponses ou les échappements secondaires incitent à rechercher d'autres cibles thérapeutiques. En plus, avec les anti TNF, environ 30% des patients souffrant de PR n'atteignent pas une réponse thérapeutique suffisante(2) et donc un contrôle satisfaisant de leur maladie. Ajouté à cela les effets secondaires infectieux potentiellement graves de ces produits notamment la résurgence de la tuberculose. D'autre part, nous manquons encore de recul concernant l'impact des antiTNF sur la survenue des cancers et notamment des lymphomes.

Tout ceci, justifie le développement d'autres agents thérapeutiques dans la PR pour essayer d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie et par ailleurs, de disposer d'alternatives thérapeutiques en cas de contre indication et/ ou d'effet secondaire sous anti TNF.

Il est reconnu que chez les patients souffrant de PR, les taux d'IL6 dans le sang et dans le liquide synovial sont corrélés à l'activité de la maladie. Parallèlement, on constate que plus les taux d'IL6 sont élevés, plus la CRP est élevée.

L'IL6 est une cytokine proinflammatoire qui agit à la fois sur le lymphocyte T et le lymphocyte B (3) par l'intermédiaire de sa liaison à ses récepteurs membranaires et solubles. L'interleukine 6 a un rôle majeur dans la réaction inflammatoire de la PR tant à la phase aiguë qu'à la phase chronique. A la phase aiguë, l'interleukine 6 induit la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, notamment la CRP et le serum amyloïde A (SAA). Elle intervient aussi dans la formation du pannus, la destruction articulaire et osseuse et les atteintes extra articulaires. L'interleukine 6 favorise la constitution du pannus en accentuant la synthèse de VEGF par les synoviocytes et en accentuant ainsi la néoangiogénèse. L'IL6 accélère la destruction osseuse par action directe et indirecte sur l'ostéoclaste et en inhibant les ostéoblastes.

Un excès d'interleukine 6 favorise la maladie athéromateuse, l'ostéoporose, la fatigue et l'anémie. Nous sommes en plein ostéo-immunologie (3)

L'inhibition de l'IL6 est donc l'une des options les plus intéressantes et les plus séduisantes en s'inspirant des effets locaux et systémiques de l'IL6, son ciblage thérapeutique est donc tout à fait légitime et ceci a été concrétisé par l'avènement du tocilizumab (TCZ). Nous présentons une étude faite avec cette molécule, dans la vraie vie, chez les patients atteints de PR dans le service d'immunorhumatologie de Montpellier.

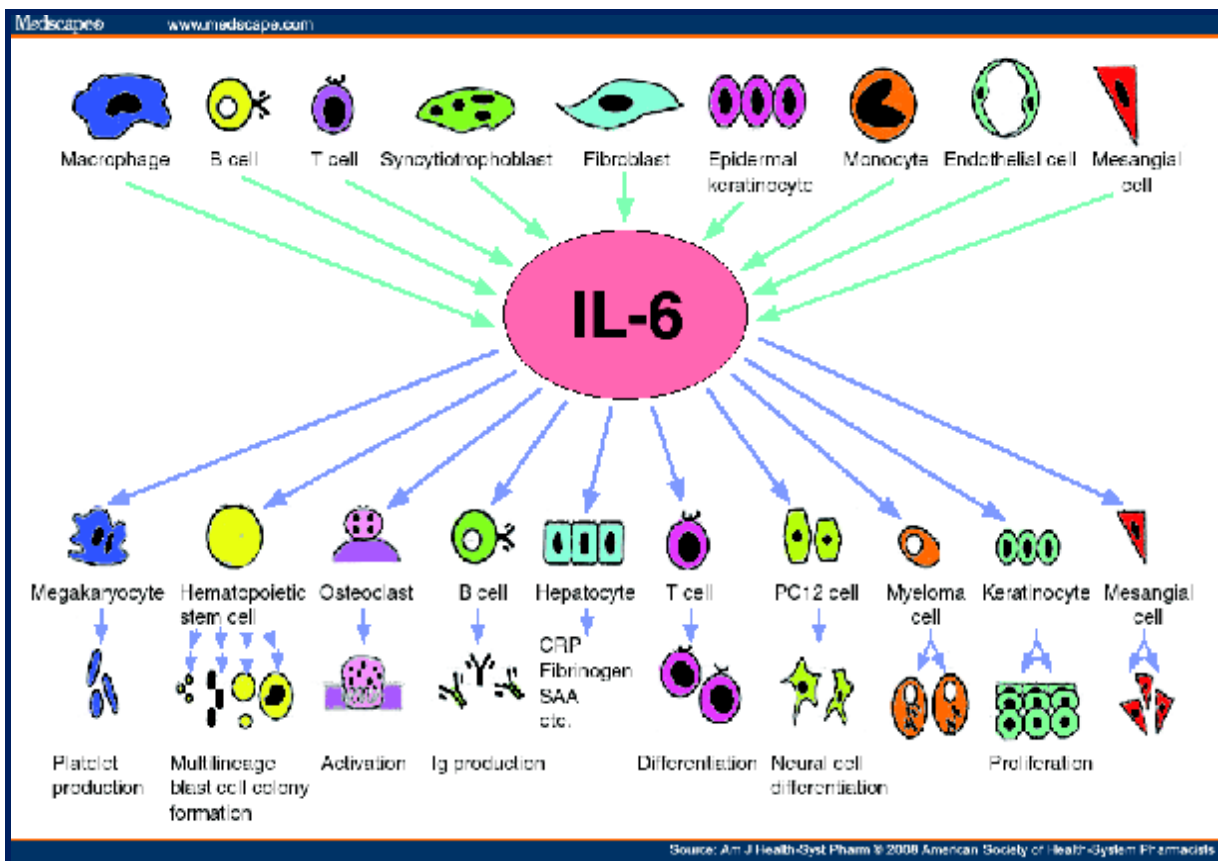
CHAPITRE II: RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR L'IL6 ET INFLAMMATION

L'IL6 ET INFLAMMATION :

A- généralités

L'IL6 est une cytokine pleiotropique produite par de nombreux types cellulaires (lymphocytes B, T et les cellules endothéliales) (1) c'est un médiateur clé dans la phase aigue de l'inflammation mais aussi dans la réponse immunitaire lymphocytaire (1). C'est une cytokine dont le taux est modifié par la disponibilité de son récepteur, le CD126, qui peut être exprimé à la surface de certaines cellules, mais existe aussi sous forme soluble (après clivage protéolytique ou épissage alternatif) (2). Ce CD126 soluble (sCD126) exerce une activité agoniste en se liant à l'IL-6 et la gp130 (1). De fortes concentrations d'IL-6 et sCD126 sont aussi retrouvées au sein des articulations (3). La neutralisation du CD126 par le tocilizumab empêchera donc l'IL-6 d'agir.

L'IL-6 est également caractérisée par la capacité d'avoir un effet local principalement au niveau des articulations, mais aussi des effets systémiques à distance (axe hypothalamo-hypophysaire, foie, moelle osseuse) (*Figure 1*). Ceci explique que dans la PR, on retrouve des taux élevés d'IL-6 et de récepteurs solubles à l'IL-6 (sCD126) circulants qui corrélerent avec la sévérité (ou l'activité) de la pathologie ainsi que l'état inflammatoire (3). De façon intéressante, la neutralisation de l'activité IL-6 par le tocilizumab permet de corriger les épisodes de fièvre, l'augmentation des plaquettes et des protéines de l'inflammation, ainsi que l'anémie inflammatoire chez les patients traités (1).



(a) origines et cibles de l'IL6

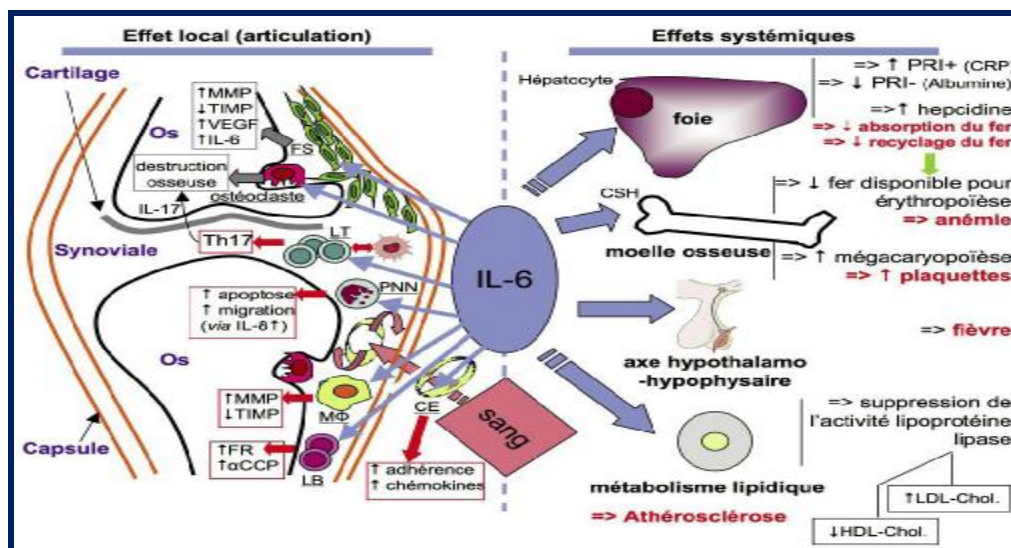


Figure 1 (b) : Effets systémiques et locaux de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde

On reconnaît aussi l'IL6 comme étant située en amont des autres cytokines de la cascade inflammatoire de la PR (TNF α et IL1 β) ce qui peut nous permettre d'agir plus bas dans cette cascade.

B- Biologie cellulaire :

L'IL-6 est produite par de nombreux types cellulaires différents. Les principales sources *in vivo* sont les monocytes activés, les macrophages, les lymphocytes T et B, les granulocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules du muscle lisse, les éosinophiles, les chondrocytes, les ostéoblastes, les mastocytes, les cellules gliales et les kératinocytes. La production de l'IL-6 n'est pas spontanée, mais induite par des stimuli inflammatoires tels le lipopolysaccharide (LPS, ligand du *Toll like receptor*, TLR4), l'IL-1 β , le TNF- α , l'interféron-gamma (IFN- γ). La seule exception est la production basale d'IL-6 par les adipocytes qui concourt à la détection chez le sujet sain de faibles concentrations d'IL-6 à l'aide de dosages ultrasensibles (1). Le récepteur à l'IL-6 (CD126 ou gp80) est composé d'un domaine extra-membranaire N-terminal et d'une chaîne transmembranaire. CD126 est exprimé de façon constitutive sur les monocytes et les macrophages. Le récepteur à l'IL-6 est exprimé également par certaines sous-populations de lymphocytes. L'acquisition du CD126 après activation s'observe pour certains lymphocytes notamment les lymphocytes B. L'expression du CD126 est plus complexe sur les lymphocytes T, puisque 35% à 45% des lymphocytes T circulants au niveau sanguin l'expriment, alors que seulement 3% à 5% des lymphocytes T infiltrant les tissus le présentent (2). Le complexe formé entre l'IL-6 et son récepteur s'associe à une glycoprotéine transmembranaire, gp130 (CD130), qui est impliquée dans la transduction des signaux. Le CD130 est un récepteur commun de transduction de signaux pour la sous-famille des cytokines, incluant l'IL-6, l'IL-11, le LIF (*Leukemia*

Inducing Factor), le CNTF (*Ciliar y NeuroTrophic Factor*), l'oncostatine M, la NT-1 (*NeuroTrophin-1*), l'IL-27 et l'IL-31.

La fixation de l'IL-6 à son récepteur conduit à l'homodimérisation liée aux disulfides de gp130, à l'activation associée de la tyrosine kinase et à la cascade JAK (*Janus Kinases*) /STAT1/3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) (Figure 2). La molécule CD126 peut être sécrétée/clivée en une forme soluble et présente dans le sérum humain normal. Complexée avec l'IL-6, la forme soluble de CD126 peut engendrer l'homodimérisation de CD130 et agir comme un agoniste de CD130. La molécule CD130 existe également sous forme soluble présente dans le sérum humain normal et peut être liée au complexe CD126/IL-6 soluble. CD130 soluble agit alors comme un antagoniste de la bio-activité de l'IL-6. Le rôle de ces complexes et leur interférence avec l'activité de l'IL-6 n'est pas pleinement comprise mais le complexe sCD126/IL-6/sCD130 est, au moins *in vitro*, un fort inhibiteur de l'activité de l'IL-6.

Après dimérisation des 2 chaînes de gp130, les adaptateurs de la famille des Janus Kinases (Jak1, Jak2 et Tyk2) sont recrutés par gp130 (Figure 2). La partie intracytoplasmique de gp130 contient également des sites de liaison pour les facteurs de transcription STAT1 et STAT3. Ces facteurs de transcription sont alors phosphorylés, forment des dimères et sont transloqués dans le noyau où ils régulent l'activité transcriptionnelle des gènes cibles de l'IL-6 (4). La phosphorylation de STAT3 en position Tyrosine 705 aboutit à la dimérisation de 2 monomères de STAT via leurs domaines SH2. Les dimères de STAT3 se fixent ensuite sur des séquences d'ADN comportant des motifs consensus TCCN3GAA, plus particulièrement exprimés sur les promoteurs des gènes codant pour des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. A noter qu'il existe des familles de protéines interférant avec STAT3. La protéine SOCS3 (*Suppressor of Cytokine Signaling*) intervient en amont de

la dimérisation de STAT3, alors que PIAS3 (*protein inhibitors of activated STATs*) prévient la liaison de STAT3 à l'ADN.

D'autres voies de signalisation furent décrites (*Figure 2*). L'activation de ras par les récepteurs de l'IL-6 pourrait induire le facteur de transcription C/EBP β (5). Il a également été suggéré une influence sur l'activité de la voie PI3-kinase/Akt favorisant la survie de nombreux types cellulaires.

C- Activités biologiques de l'IL6 :

L'IL-6 est une cytokine influençant les réponses immunitaires spécifiques des antigènes et un des médiateurs physiologiques majeurs des réactions de phase aiguë de l'inflammation. Elle est impliquée dans plusieurs processus physiologiques :

Actions sur l'hématopoïèse :

L'IL-6 a une action majeure sur les précurseurs hématopoïétiques, elle permet la différenciation des lymphocytes B et leur maturation en plasmocytes ainsi que la maturation des mégacaryocytes et par conséquent l'augmentation du nombre de plaquettes. Elle permet aussi la différenciation des macrophages. Cette cytokine est reconnue également en tant que stimulateur des activités des ostéoclastes impliquées dans la résorption osseuse. L'IL6 a été décrite également comme facteur intervenant dans le myélome humain, les lymphomes et certains carcinomes celui du rein en l'occurrence.

implications dans la phase aigue de l'inflammation :

L'IL-6 a été initialement décrite comme un facteur produit par les lymphocytes T activés pour favoriser la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B. Par la suite, il s'est avéré que l'IL-6 n'influençait que la production d'anticorps, sans affecter la prolifération des lymphocytes B (1). L'IL-6 peut également influencer l'activité des chemokines présentes dans les tissus périphériques et agit aussi sur les récepteurs des chemokines dans les infiltrats lymphocytaires T. en augmentant la sécrétion de l'IL2 et de son récepteur, l'IL6 potentialise l'activation des lymphocytes T. Lors de la réponse inflammatoire aiguë, les hépatocytes sont stimulés pour augmenter la production de fibrinogène et de protéines de la phase aiguë, comme la CRP (*C reactive protein*)(1). Des études sur des lignées hépatocytaires ont montré que l'IL- 6 possédait une activité pro-inflammatoire en

favorisant la production de ces protéines associées à la phase aiguë de l'inflammation et en réprimant la synthèse des protéines comme l'albumine. Ces données furent confirmées par des modèles de souris transgéniques pour l'IL 6 (6) chez lesquelles furent observées une hypergammaglobulinémie, une diminution de l'albuminémie, une augmentation constitutive des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, une augmentation des mégacaryocytes dans la moelle osseuse et des plasmocytes dans les organes lymphoïdes secondaires. Il a été prouvé par les modèles de souris knock-out pour l'IL6 que cette cytokine a un rôle principal dans le processus inflammatoire et son absence prévient l'arthrite aiguë expérimentalement induite.



Rôle de l'IL-6 dans la polarisation des lymphocytes T CD4 (*Figure 3*) :

Les lymphocytes TH17 peuvent être différenciés lors d'une stimulation antigénique, en présence d'IL-6 et de faibles doses de TGF- β 1, ceci en l'absence d'IL-4 ou d'IFN- γ . L'IL-6 peut également promouvoir l'expression de l'IL-21, puis secondairement du récepteur à l'IL-23, ce qui amplifie la polarisation des lymphocytes T CD4 vers le profil TH17. Ces lymphocytes TH17 peuvent induire des maladies inflammatoires et auto-immunes. Leur rôle est majeur dans la polyarthrite rhumatoïde. A l'inverse, l'IL-6 peut avoir une influence négative sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), exprimant le facteur de transcription Foxp3 et neutralisant la genèse de pathologies inflammatoires (7). Dès 2003, il a été suggéré que la stimulation des cellules présentatrices d'antigènes par des récepteurs TLR (*Toll like receptor*) interférait, via l'IL-6, avec les fonctions suppressives des Treg. Une étude complémentaire a également montré que la signalisation en *trans* de l'IL-6 (par le récepteur soluble de l'IL-6, le CD126), inhibait la conversion des lymphocytes T CD4 naïfs en Treg (8). Cette signalisation en *trans* signifie que la production de CD126 soluble au voisinage d'une cellule exprimant uniquement le CD130 permet en

présence d'IL-6 d'activer la voie IL-6. La fonction de l'IL-6 dépend donc de l'expression du CD126 et de sa biodisponibilité. Ceci confirme l'intérêt de bloquer le CD126 pour inhiber la signalisation IL-6.

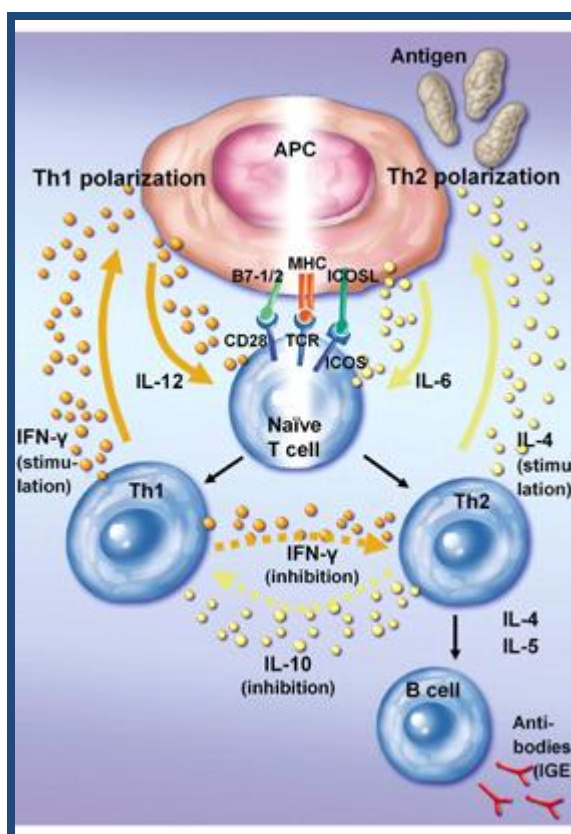
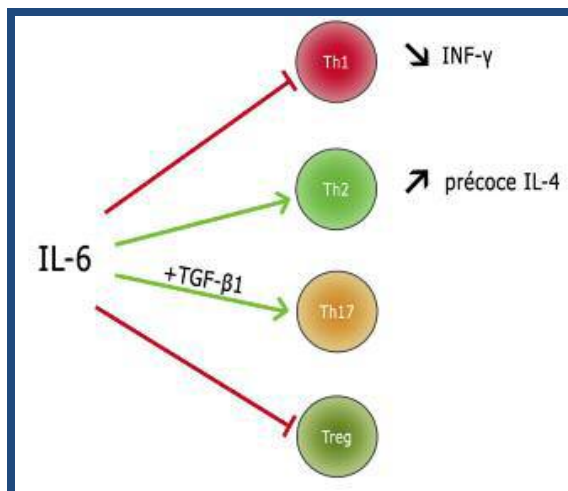


Figure 3(a, b): Influence de l'interleukine-6 sur la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs.

CHAPITRE III: INTERLEUKINE 6 ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Dans la PR, il a été démontré que l'IL-6 contribue au développement de la synovite, à la destruction osseuse et articulaire, ainsi qu'à plusieurs manifestations systémiques (notamment l'anémie inflammatoire). C'est ces données et d'autres qui ont confirmé la responsabilité des taux élevés d'IL-6 dans les signes inflammatoires locaux et systémiques de la PR et conduit à considérer l'IL-6 comme une cible thérapeutique majeure (9).

En fait, les fonctions de l'IL-6 sont nombreuses, surtout quand elle interagit avec son récepteur membranaire (IL-6R) ou son récepteur soluble (sIL-6R). Elle favorise essentiellement la production d'immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B (LB).

L'IL6 est aussi le principal facteur de stimulation de la synthèse hépatique des protéines de la phase aigue de l'inflammation, comme la CRP(C reactive protein) (2). Elle stimule également la synthèse de l'hepcidine, qui par son action centrale sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, l'IL6 induit les signes systémiques telles la fièvre, les perturbations du sommeil et la fatigue (2). L'IL-6 joue un rôle primordial dans l'inflammation articulaire, l'atteinte structurale et la production d'anticorps.

a) rôle de l'IL6 dans l'inflammation et la destruction articulaire de la PR :

L'IL6 active les principaux acteurs de la polyarthrite rhumatoïde. Il active en effet la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et augmente par conséquent la production d'IgM, IgG, IgA et par la suite de facteur rhumatoïde et d'anticorps antiCCP (1). L'IL6 agit également sur les lymphocytes T en favorisant l'expression d'IL2 et du récepteur à l'IL2, en induisant la prolifération des LT activés et en favorisant la différenciation des LT CD8 en lymphocytes cytotoxiques. Par ailleurs, l'IL6 intervient dans la différenciation des LT naïfs en Th17, ces derniers

jouent un rôle majeur dans l'entretien des phénomènes auto immuns et inflammatoires en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF, IL-22) des chémokines et favorisent via l'IL-17 la destruction ostéo-cartilagineuse (10). L'IL-6 favorise aussi en association avec l'IL-1 la sécrétion des métalloprotéases (MMP-1, MMP-3) et des inhibiteurs de métalloprotéases TIMP par les synoviocytes, ce qui module la balance MMP/TIMP au profit de la destruction ostéo-cartilagineuse (11). L'IL-6 favorise également la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, ainsi que leur activation et leur activité aggréganase et diminue, en revanche le nombre et l'activité des ostéoblastes tout ceci en faveur d'une destruction ostéo-cartilagineuse.

b) Rôle de l'IL-6 dans les manifestations systémiques de la PR

L'IL-6 agit avec l'IL3 pour stimuler la prolifération et la différenciation des plaquettes. Elle agit également sur le métabolisme de fer ce qui explique les perturbations du bilan martial au cours de l'inflammation et ceci en favorisant la synthèse d'hepcidine qui est un peptide régulateur du métabolisme du fer en inhibant l'absorption intestinale du fer et le relargage du fer "recyclé" par les macrophages, diminuant ainsi la quantité de fer disponible pour les érythrocytes médullaires. L'IL6 agit également sur la production des protéines de la phase aigue de l'inflammation et en stimulant leur sécrétion hépatocytaire (CRP, le sérum amyloïde A protéine, le fibrinogène, l'haptoglobine, l'alpha-1-antichymotrypsine). A l'inverse, elle diminue la synthèse des PRI négatives dont l'albumine (12). L'IL-6 agit aussi sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en induisant la fièvre, la fatigue et en favorisant la sécrétion d'ACTH et par suite de cortisol qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la production d'IL-6. Enfin, par son action sur les plaquettes, par l'augmentation de la CRP et du cholestérol-LDL ou encore par la diminution du cholestérol-HDL, l'IL-6 accélère l'athérogénèse et est donc susceptible d'augmenter le risque cardiovasculaire (1).

III) CHAPITRE IV: MODULATION DE
L'IL6 DANS LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE :

a) un antagoniste du récepteur de l'IL-6 ou un anticorps dirigé contre l'IL-6 :

L'inhibition de l'action de l'IL-6 peut s'obtenir en bloquant soit l'IL-6 à l'aide d'un anticorps, soit le récepteur de l'IL-6 avec un antagoniste du récepteur ou bien la protéine gp 130 à l'aide d'un anticorps. L'administration d'un anticorps anti-IL-6 a déjà été tentée chez 5 patients atteints de PR, mais l'amélioration était transitoire (1). Les effets d'un tel anticorps se limitent à l'IL-6 intra-articulaire ou circulante, si bien que les complexes IL-6/sIL-6R peuvent y échapper. Or, ce sont ces complexes IL-6/sIL-6R qui confèrent à l'IL-6 ses effets pléiotropes puisqu'ils agissent sur un grand nombre de cellules équipées de la gp130. L'utilisation d'un antagoniste du récepteur de l'IL-6 permet ainsi de bloquer à la fois les cellules porteuses du récepteur membranaire IL-6R (hépatocytes, monocytes-macrophages, neutrophiles, LB) et les cellules dépourvues d'IL-6R mais exprimant gp130 (chondrocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, LT...) et donc capables de fixer les complexes IL-6/sIL-6R. Pour toutes ces raisons, le blocage du récepteur de l'IL-6 semble plus judicieux, d'autant plus que l'IL-6 est surtout synthétisée localement au niveau de l'articulation. L'antagoniste du récepteur permet donc un contrôle local et systémique de l'IL-6.

Récemment une étude a été menée sur 127 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour remettre le point sur une biothérapie à base d'AC dirigé contre l'IL6 directement (13)

b) le tocilizumab :

. Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de 150 Kd de poids moléculaire (figure4), dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Le tocilizumab (Actemra) a été utilisé en premier lieu au Japon en 2008, en Europe en 2009 puis en

janvier 2010 aux Etats Unis et très récemment au Maroc. Cette molécule est indiquée dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère en échappement à un ou plusieurs anti TNF. Il peut être administré en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou autres DMARDs. Il peut être prescrit à la dose 8mg/kg toutes les 4 semaines avec une possibilité d'adaptation posologique à 4mg/kg suite aux perturbations biologiques éventuelles (cytolyse hépatique, neutropénie..). Il est possible également de commencer par une dose de 4mg/kg et augmenter la dose par la suite à 8mg/kg en fonction de la réponse clinique.

La demi-vie de tocilizumab dans l'organisme est de 1,8 à 11,4 jours à la dose de 4mg/kg et de 3,8 à 12,9 jours à la dose de 8mg/kg. Le catabolisme de cette molécule se fait au niveau du système réticulo-endothélial.

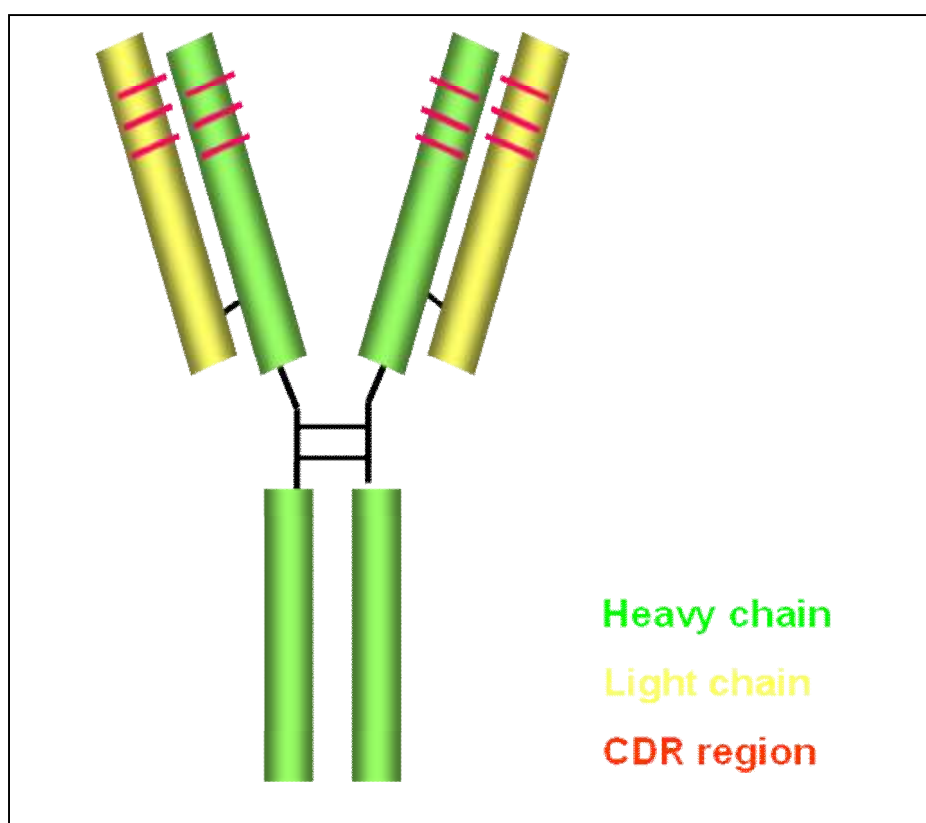


figure 4: biologie moléculaire du tocilizumab

c) Etudes cliniques sur le tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde:

Ø efficacité du tocilizumab dans les études cliniques

Les premières études avec le tocilizumab ont été menées au Japon. Elles étaient conduites en ouvert et incluaient un faible nombre de patients. Elles avaient pour but d'étudier les caractéristiques pharmacodynamiques du produit, d'identifier la meilleure dose et le meilleur rythme d'administration ainsi que d'apprécier la tolérance.

- Ainsi, dans une étude préliminaire, Choy et al. Ont randomisé 45 patients ayant une PR active pour recevoir des perfusions de tolicizumab aux doses 0,1 ; 1 ; 5 et 10 mg/Kg ou un placebo. Tous les patients de l'étude avaient une PR ne répondant pas à au moins 1 traitement de fond classique même si la majorité en avait eu plusieurs. La durée moyenne de la maladie était de 12 ans. L'amélioration de l'activité de la maladie a été jugée sur les critères ACR. A la 2ème semaine, 55% des patients ayant reçu 5 mg/Kg de tolicizumab avaient répondu au premier critère de jugement (ACR20) en comparaison avec aucun des patients recevant le placebo. L'efficacité était maintenue 8 semaines après cette seule perfusion. Aucune différence n'a été observée avec les autres doses de tocilizumab jusqu'à 6 semaines. Le DAS28 était cependant significativement plus bas dans les groupes 5 et 10 mg/Kg dès la 2ème semaine comparé aux groupes placebo et 0,1 et 1 mg/Kg. De même les paramètres biologiques (VS et CRP) se sont normalisés dès le 15ème jour.

- Une étude multicentrique a ensuite été conduite au Japon pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab chez 164 patients ayant une PR réfractaire à plusieurs traitements de fond classiques. Les patients enrôlés dans cet essai avaient une durée moyenne de la maladie de 8 ans. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab 4 ou 8 mg/Kg ou un placebo toutes les 4 semaines sur

une période de 3 mois. Les groupes recevant du tocilizumab étaient significativement améliorés d'une manière dose-dépendante avec des réponses constatées dès la visite de la 4ème semaine et s'améliorant jusqu'à la 12ème semaine. A S12, 78%, 57% et 11% ont atteint une réponse ACR20 dans les groupes 8 mg/Kg, 4 mg/Kg et placebo respectivement. Un plus grand nombre de patients a atteint la réponse ACR50 : 40% dans le groupe 8 mg/Kg vs 1,9% dans le groupe placebo. La normalisation de la CRP a été observée dans 76% et 26% des cas dans les groupes tocilizumab 8 et 4 mg/Kg contre 1,9% dans le groupe placebo.

- A la fin de l'étude, les patients ont été autorisés à continuer l'essai en ouvert en recevant le tocilizumab à la dose de 8mg/Kg toutes les 4 semaines (étude STREAM). Sur les 164 patients, 144 ont pu poursuivre le traitement dont 94 ont terminé plus de 5 ans de suivi. A 5 ans, 84% des patients avaient une réponse ACR20. Une amélioration maintenue dans le temps du DAS28 et du HAQ a également été rapportée (14).

Plusieurs études ont ensuite été menées à travers le monde pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans différentes indications.

- CHARISMA (15) : cette étude Européenne est la première à avoir examiné systématiquement l'utilisation du tocilizumab en association au méthotrexate (MTX). Cette étude a inclus 359 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX. Ces patients ont été randomisés en 7 bras : tocilizumab 2 mg/Kg ; 4 mg/Kg ; 8 mg/Kg en monothérapie ; les mêmes doses en association au MTX ou le MTX+placebo. La durée moyenne de la maladie était de 9 mois. Le critère de jugement retenu était la réponse ACR20 à la 16ème semaine. Celle-ci a été atteinte par un plus grand nombre de patients sous fortes doses de tocilizumab que sous MTX+ placebo. Les patients sous 2 mg/Kg en monothérapie n'avaient pas une meilleure réponse par rapport au placebo. Les patients recevant 4 mg/Kg et 8

mg/Kg en association au MTX avaient significativement une meilleure réponse ACR50 et 70 comparés au MTX seul. Ces résultats ont démontré que le tocilizumab est efficace en monothérapie aux doses de 4 et 8 mg/Kg mais aussi qu'une association au MTX a un effet synergique supérieur à chacun des traitements seuls. Une réduction significative du DAS 28 a été observée de manière dose dépendante avec la plus forte amélioration dans les groupes 8 mg/Kg. Parmi les patients sous 8 mg/Kg, 34% ont eu une rémission définie par un DAS<2,6 comparés à seulement 8% dans le groupe MTX seul.

- OPTION (16) : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante au MTX. Cette étude appelée OPTION (Tocilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate Responders), a incluse 632 patients ayant une PR ne répondant pas au MTX qui ont été randomisés pour recevoir, en plus du MTX, du tocilizumab aux doses de 4 mg/Kg, 8 mg/Kg ou du placebo. La durée moyenne de la maladie était de 7,6 ans. Le critère de jugement principal (réponse ACR20 à 6 mois) a été obtenu chez respectivement 48% des patients du groupe 4 mg/Kg, 59% du groupe 8 mg/Kg et 26% du groupe MTX seul. Significativement, plus de patients dans le groupe 8 mg/Kg ont atteint une réponse ACR50 et 70. La VS et la CRP ont été normalisés dès la 2ème semaine du traitement dans le groupe 8 mg/Kg et le sont resté tout le long de l'étude. La rémission DAS a été observée dans 25% des patients de ce groupe comparée à moins de 1% dans le groupe MTX seul.

- TOWARD (17) : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond classiques dans cette étude dite TOWARD (Tocilizumab in combination With Traditional DMARD Therapy), 1220 patients ayant une PR active malgré un traitement de fond classique (MTX, sulfasalzine, hydroxychloroquine...) ont été randomisés pour recevoir en plus du tocilizumab à 8 mg/Kg ou du placebo toutes les 4 semaines. La durée moyenne de la maladie était de 6,9 ans. Les patients

sous tocilizumab étaient significativement plus améliorés avec des réponses ACR plus élevées que le groupe placebo. L'amélioration clinique a été constatée dès la 2^{ème} semaine du traitement, de même que l'amélioration de la CRP et de l'hémoglobine.

- RADIATE (18) : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante aux antiTNF. Selon les estimations, 25 à 40% des PR traitées par antiTNF présentent une réponse inadéquate. L'étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, RADIATE (Research on Actemra Determining efficacy after AntiTNF failurEs) a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab, 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Cette étude a concerné 487 malades ayant une PR active avec DAS28 moyen 6,8 sous une dose stable de MTX (environ 16 mg/semaine) et n'ayant pas répondu de façon adéquate à au moins un antiTNF. Il y avait eu échec de 3 antiTNF pour 12,7% des malades, de 2 antiTNF pour 36,1% et d'un seul pour 51,1%. Au terme des 24 semaines de l'étude, la proportion de malades atteignant les critères ACR20, 50 et 70, la proportion de sujets dont la PR avait une activité faible ($\text{DAS28} \leq 3,2$) et celle de malades en rémission ($\text{DAS28} < 2,6$) est toujours significativement plus élevée avec l'association tocilizumab 8 mg/kg + MTX. La proportion de malades mis en rémission est relativement similaire en cas d'échec à un, deux ou trois anti-TNF (31%, 31% et 25%, respectivement). Cette étude a confirmé la rapidité avec laquelle le bénéfice clinique est obtenu, avec des rémissions acquises dès la deuxième semaine. Au terme de l'étude, 30% des malades du bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX étaient en rémission.

- AMBITION (19) : efficacité du tocilizumab en première ligne versus MTX. L'étude AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy) a démontré la non infériorité puis la supériorité du tocilizumab en monothérapie (8 mg/kg toutes les 4 semaines) par rapport au MTX (jusqu'à 20 mg à

la 8e semaine). Cette étude a concerné 572 malades ayant une PR datant en moyenne d'un peu plus de 6 ans (moins de 2 ans dans environ 40% des cas), dont l'activité était modérée à sévère et qui n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique au MTX ou à une biothérapie (environ les deux tiers des malades inclus n'avaient jamais reçu de MTX). Cette étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle sur une période de 24 semaines, montre que la probabilité d'obtenir une rémission ($\text{DAS28} < 2,6$) est presque 6 fois plus élevée avec le tocilizumab en monothérapie qu'avec le MTX. Il y a eu plus de rémissions avec le tocilizumab chez les malades dont la PR datait de moins de deux ans que chez les malades dont la PR était plus ancienne, 42 versus 28% respectivement. Une analyse post-hoc a révélé que les résultats sur les critères ACR et EULAR étaient du même ordre chez les malades n'ayant jamais reçu de MTX et chez les malades qui en avaient reçu auparavant (plus de 6 mois avant leur inclusion). Au total, les résultats à 6 mois d'AMBITION montrent pour la première fois qu'une biothérapie utilisée en monothérapie, en l'occurrence le tocilizumab, peut engendrer de meilleurs résultats que le méthotrexate chez des malades n'ayant jamais reçu ce traitement ou n'ayant jamais présenté d'échec à ce traitement.

- SAMURAI (20) et LITHE : données sur l'épargne articulaire avec le tocilizumab. En plus du bénéfice observé sur les signes cliniques de la maladie rhumatismale, l'effet du tocilizumab sur la progression des lésions radiographiques a été évalué dans 2 études. L'étude SAMURAI (Study of active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor) a inclue 306 patients ayant une PR active (DAS moyen à 6,5). Ces patients ont été randomisés pour recevoir le tocilizumab à 8 mg/kg toutes les 4 semaines ou poursuite des traitements de fond classiques sur une période de 52 semaines. Ces patients étaient en échec à 2 traitements de fond en moyenne. Les radiographies ont été réalisées à

l'inclusion, à 28 et à 52 semaines. Cliniquement, à la 52ème semaine le tocilizumab en monothérapie était supérieur aux traitements de fond classiques avec respectivement 78%, 64% et 44% de réponses ACR20, 50 et 70 vs. 34%, 13% et 6%. La rémission clinique définie par un DAS28 < 2,6 a été observée chez 59% des patients sous tocilizumab contre 3% pour les traitements de fond classiques. Le taux de progression du score de Sharp modifié à un an a été moindre de façon statistiquement significative pour le groupe tocilizumab. Cette étude de phase III, randomisée, contrôlée, en double aveugle versus placebo, a concerné 1 190 malades ayant une PR active (DAS28 moyen 6,5) n'ayant pas répondu de façon adéquate au MTX. Ces malades ont reçu soit du tocilizumab 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines, soit un placebo en plus du MTX (moyenne 15 mg/semaine). Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR à 6 mois, l'évolution du score radiographique de Sharp modifié par Genant à 1 an, les modifications de l'index de handicap du HAQ à 1 an. Le tocilizumab 8 mg/kg, en association au MTX, donne des résultats significativement supérieurs au placebo + MTX, en termes de réponse ACR et de rémission. Il y a significativement plus de malades en rémission (DAS < 2,6) dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX que dans le bras placebo + MTX (47 % versus 8 %). Sur le plan structural, l'analyse des clichés radiographiques montre une inhibition significative de la progression radiographique chez les malades ayant bénéficié du tocilizumab + MTX qui se manifeste à la fois sur le score d'érosions et sur celui du pincement articulaire et, bien sûr, au niveau du score total de Sharp modifié par Genant. Dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, 85% des malades n'ont présenté aucune progression des dégâts articulaires versus 67% dans le bras MTX + placebo. Cette épargne articulaire va de pair avec une meilleure fonction attestée par une régression du handicap (score HAQ), précoce, durable et dépassant le seuil clinique minimal chez les malades des bras tocilizumab + MTX. Dans cette

analyse à 1 an, le profil de sécurité est conforme à celui retrouvé dans les précédentes études de plus courte durée : augmentation des deux fractions du cholestérol, élévation transitoire des transaminases, léger surcroît d'événements indésirables graves, notamment d'infections (3,7 à 4/100 patients-année versus 2,3 dans le bras MTX + placebo), sans qu'il y ait de rapport évident avec une neutropénie. L'étude LITHE confirme donc l'efficacité clinique de l'association tocilizumab-MTX dans les cas de PR ne répondant pas de façon adéquate au MTX. Les résultats de l'étude LITHE montrent que le traitement par tocilizumab limite la destruction articulaire, un élément clé de la prévention des déformations articulaires, de la gêne fonctionnelle et du handicap chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 1 : différentes études sur le tocilizumab

	OPTION	TOWARD	RADIATE	AMBITION	LITHE
Description de l'étude	Diminution des signes et symptômes	Diminution des signes et symptômes	Diminution des signes et symptômes	Diminution des signes et symptômes	Diminution des signes et symptômes
population	MTX-IR	DMARD-IR	AntiTNF-IR	naïf du MTX	MTX-IR
Traitement	TCZ+MTX	TCZ+DMARD	TCZ+MTX	TCZ vs MTX	TCZ+MTX
Durée	Etude de 6mois	Etude de 6mois	Etude de 6mois	Etude de 6mois	Etude de 2ans

Ø La tolérance du tocilizumab dans les études cliniques :

Selon une méta-analyse faite au Japon sur la tolérance du tocilizumab dans les différentes études avec le tocilizumab (21). 601 patients avec PR modérée à sévère avec un total d'exposition de 2188 patients-année. L'incidence globale des effets secondaires incluant les anomalies biologiques était de 465,1 par 100 patient-année. L'effet secondaire le plus sévère étaient les infections ; il n'y avait aucune augmentation de la fréquence de ces infections avec la durée du traitement par tocilizumab ; les troubles gastro-intestinaux, les problèmes cutané-muqueux ont été également notés. Le type d'infection les plus fréquentes étaient des infections respiratoires, dans 48% des cas il s'agissait de pneumonie sévère, des infections urinaires. Mais dans les études contrôlées (une étude phase II et deux études phase III), l'incidence des infections n'était pas plus importante dans le groupe tocilizumab par rapport au groupe control. Des affections gastro-intestinales ont été également décrites avec la survenue d'une perforation chez cinq patients. 19 cas de cancers ont été notés surtout du sein et du colon. On a noté aussi 133 réactions à la perfusion chez 93 patients (15,5%), le plus souvent au cours des 4 premières perfusions (prurit, céphalées, hypotension artérielle), une réaction anaphylactique était survenue chez 3 patients. Pour les anomalies biologiques, la majorité de ces anomalies étaient mineurs, une neutropénie moins de 1500/mm³ a été notée chez 15% des patients sans aucun épisode de neutropénie fébrile ; une cytolyse de plus de 2,5 fois la normale a été retrouvée chez seulement 5,2% des patients, les perturbations du bilan lipidique a été également mineures avec un index d'athérogénécité qui n'a pas changé (TC-HDL/HDL), et 173 patients (28,8%) avaient eu un traitement par statines après le début du traitement par tocilizumab (21).

CHAPITRE V: PRESENTATION DE L'ETUDE PERSONNELLE

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale sur le registre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traitée par tocilizumab dans le service d'Immunorhumatologie de Montpellier.

Les principaux objectifs de notre étude étaient : d'évaluer l'efficacité clinique du tocilizumab dans la vraie vie en se basant sur la réponse EULAR, d'identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une réponse EULAR modérée ou bonne et des facteurs prédictifs de la rémission à 6 mois sous tocilizumab et aussi d'évaluer la tolérance du tocilizumab chez la population de PR dans notre étude.

1) Matériels et méthodes :

Cette étude concerne 44 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu aux traitements de fond conventionnels et aux biothérapies habituelles ou ayant échappé à ces traitements et qui ont eu un traitement par tocilizumab depuis avril 2009 jusqu'à la dernière perfusion reçue en janvier 2011. Aucune restriction n'a été faite par rapport à la durée d'évolution de la PR, aux traitements de fond antérieurs ni par rapport à la dose du tocilizumab. Les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé des patients, complété au besoin par l'accès complémentaire aux données sources issues du dossier archivé, au moyen d'une fiche de recueil informatisée standardisée.

2) Analyse statistique:

- Données descriptives:
- Réponse clinique EULAR.
- Analyses bivariées exploratoires à la recherche de caractéristiques initiales statistiquement liées à Une réponse EULAR bonne ou modérée à 6 mois (Chi2, avec médianes pour les données continues prises pour valeur seuil).
- Etude par régression logistique des facteurs prédictifs d'une réponse EULAR bonne ou modérée à 6 mois en fonction des caractéristiques initiales des patients et de la maladie. L'analyse statistique a été faite au moyen du logiciel SPSS version 15.

3) Résultats :

a) Données démographiques

Dans notre population nous constatons une nette prédominance féminine, avec 75% de femmes et 25% d'homme. L'âge moyen des patients était de 57 ans [extrêmes 32 - 82]. Le poids moyen est de 73 kg [extrêmes 43 - 116]. (Tableau 2)

b) Caractéristiques de la PR :

La durée moyenne de l'évolution de la PR était de 13 ans avec un maximum de 44 ans et un minimum de 2 ans d'évolution. La majorité des patients (40 patients soit 90% des patients) avaient un Facteur rhumatoïde positif, 63,6% avaient l'anticorps antipeptide citrulliné positif et 79,5% des PR étaient érosives.

c) Traitements de fond antérieurs :

39 patients étaient déjà traités par méthotrexate et 5 seulement avaient eu le leflunomide.

La majorité des patients ont eu au moins un anti TNF avant le tocilizumab ; 11,4% ont déjà eu un traitement par un seul anti TNF, 54,5% par 2 anti TNF et 27,3% par 3 anti TNF (figure 3). L'abatacept a été prescrit antérieurement chez 31,8% des patients soit 14 patients et le rituximab chez 43,2% des patients soit 19 patients (figure5)

Tableau 2 : caractéristiques démographiques et cliniques de la population de PR traitée par tocilizumab (TCZ) :

Caractéristiques démographiques et cliniques	valeurs
Nombre des patients traités par TCZ	44
démographie :	
Age (ans) médiane [minimum - maximum]	57 [32 - 82]
femme (%)	75% (33)
poids (kg)	73[43 - 116]
caractéristiques cliniques :	
durée de la PR (ans)	12,97 + / - 9,1 [1 - 44]
nombre de TRT DMARDS antérieur(n)	2,5+/- 1,8
Biothérapie antérieure (%)	93,2% (41)
TRT concomitant par corticoïdes (%)	95 (42)
Dose (mg/l)	8,3+/- 7,1
NAD	8,8+/- 7,2
NAG	6,84+/- 5,3
VS (mm/h)	40 ,18+/- 29,3
CRP(mg/l)	33,34+/- 48,6
DAS 28	5,24+/- 1,28

TCZ : tocilizumab, PR : polyarthrite rhumatoïde, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, VS : vitesse de sédimentation, CRP : C réactive protein.

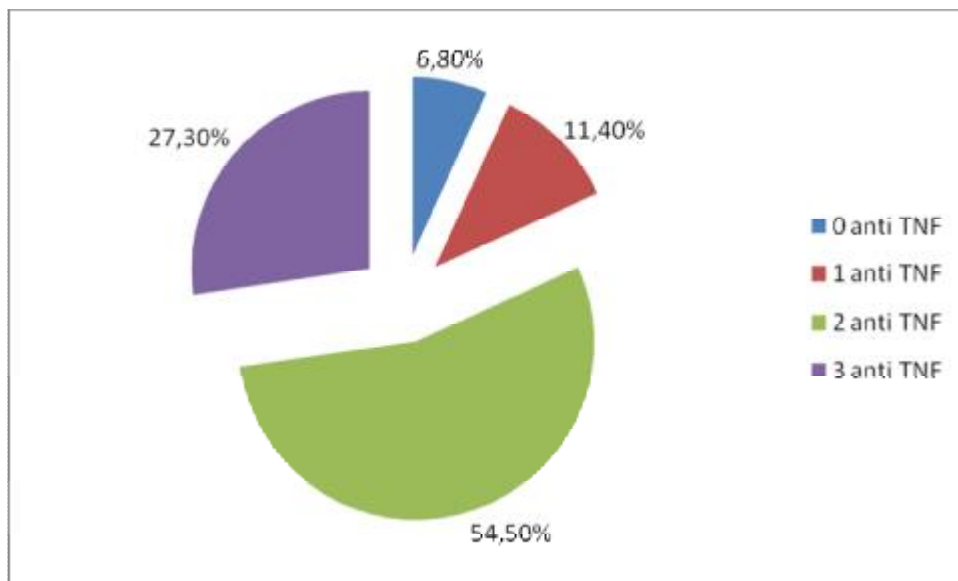


Figure 5: répartition selon un traitement antérieure par anti TNF

d) doses de tocilizumab prescrites et Traitements associés :

32 patients (72%) ont eu le tocilizumab en association avec un traitement de fond conventionnel, il s'agissait du MTX chez 23 patients et de l'Arava chez 9 patients. 12 patients soit 25% de notre population ont eu le tocilizumab en monothérapie. 95% des patients ont eu une dose de 8mg/kg soit 43 patients alors qu'un seul patient seulement a reçu une dose de 4mg/kg vue que la PR n'était pas trop inflammatoire. Nous avons arrêté le traitement chez 3 patients au 8^{ème} mois pour rémission, chez 2 patients pour inefficacité (7^{ème} et 9^{ème} perfusions) et chez un patient pour intolérance hépatique (10^{ème} perfusion).

e) efficacité clinique et biologique du tocilizumab :

A 6 mois nous avons 34 patients sans aucune donnée manquante, parmi eux 23 patients soit 67,7% étaient de bons répondeurs au tocilizumab à 6 mois selon les critères de l'EULAR (figure6 et 7). Et ceci a été remarquable que ça soit sur le plan clinique ou biologique. Nous avons noté que 33% (soit 12 patients) étaient en rémission complète à 6 mois avec un DAS 28 < 2,6 (figure6 et 7).

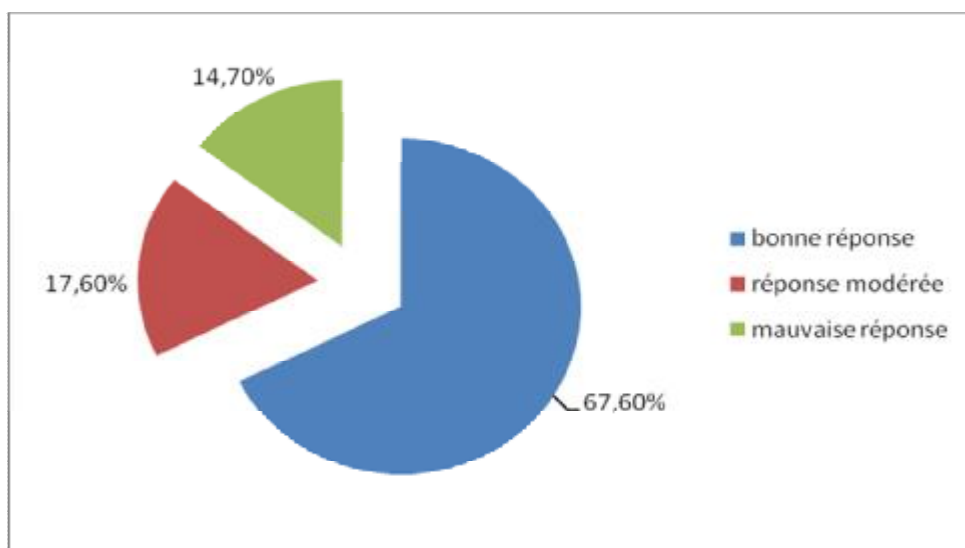


Figure 6 : réponse à 6 mois sous tocilizumab selon les critères EULAR (n= 34)

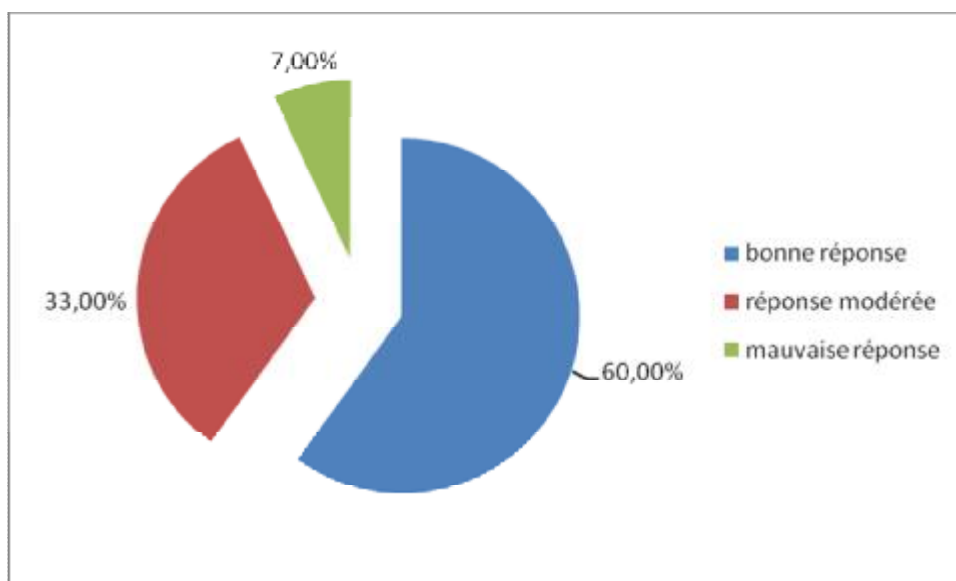


Figure 7: réponse à 3 mois sous tocilizumab selon les critères EULAR (n= 42)

Sur le plan clinique il y avait une nette baisse de l'évaluation de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA), du nombre d'articulations douloureuses et gonflées :

- Pour l'échelle visuelle analogique (EVA) :

Il y avait une nette diminution surtout après le 3^{ème} mois de traitement. A M0, la valeur moyenne est de 67%, à 3 mois de 30%; le NAD et NAG, la VS et donc le score du DAS28 ont connu une nette diminution également (figure 8)

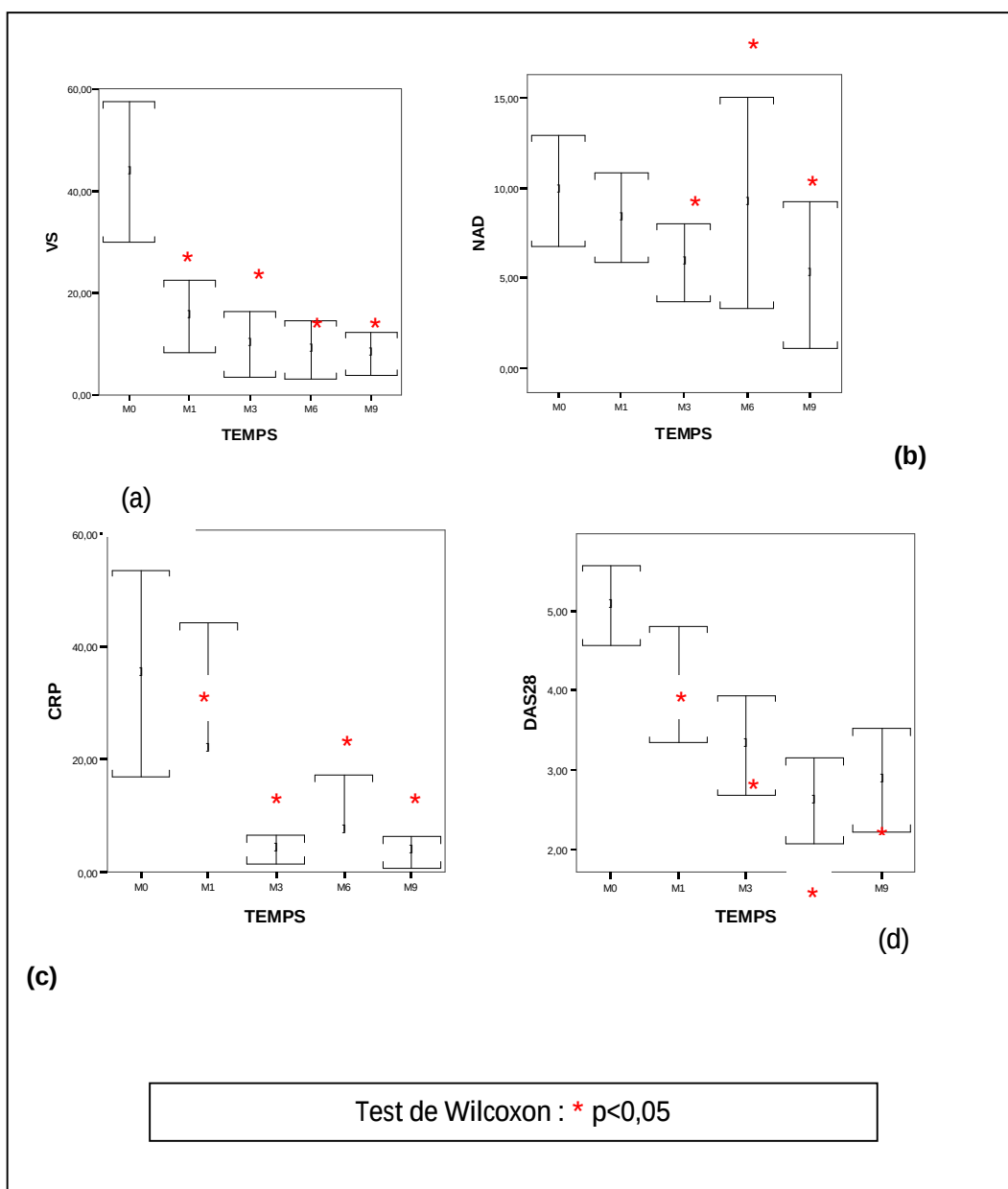


Figure 8 : efficacité du tocilizumab

NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, EVA : échelle visuelle analogique, VS : vitesse de sédimentation, CRP : C réactive protéine.

f) La tolérance clinique et biologique du tocilizumab :

- Cliniques : (tableau3 et 4)

Un seul effet indésirable grave nécessitant l'hospitalisation a été noté chez les patients traités par tocilizumab ; il s'agit d'une patiente qui a présenté une pleurésie purulente; c'est une patiente âgée de 47 ans, qui a une PR séropositive érosive traitée initialement par etanercept, adalimumab, infliximab et rituximab avec échappement puis sous association leflunomide et tocilizumab à la dose de 8mg. Quelques semaines après la deuxième perfusion, la patiente a présenté une pleurésie purulente sans germe identifié pour la quelle elle a été hospitalisée pendant 2semaines au service des maladies respiratoires et a été mise sous antibiothérapie à base d'amoxicilline + acide clavulanique pendant 3 semaines au total, avec une bonne amélioration et reprise du tocilizumab à la même dose par la suite.

Aucun autre effet indésirable grave (décès, hospitalisation pour problème infectieux...) n'a été observé par ailleurs. Les principaux autres effets indésirables étaient représenté par des complications infectieuses banales : les infections les plus fréquemment retrouvées étaient des broncho-pneumopathies, des infections ORL et urinaires et quelques cas de réactions cutanées (tableau 3 et 4).

Reste à signaler aussi le problème d'intolérance hépatique chez un seul patient au 9^{ème} mois du traitement, ce cas sera détaillé dans le chapitre des perturbations biologiques.

Tableau 3: effets indésirables (EI) sous tocilizumab

	Fréquence	Type
EI entraînant une diminution de posologie	4 (8,5%)	Neutropénie (3 cas) Prostatite (1 cas)
EI entraînant une interruption temporaire du traitement	5 (11%)	Aggravation d'une pathologie associée (3 cas) Plaie non cicatrisée (1 cas) Kératite herpétique (1 cas)
EI entraînant un arrêt définitif du traitement	1	Cytolyse hépatique (ALAT 4xN)

Tableau 4 : types d'infections chez les patients sous tocilizumab (TCZ)

Types d'infections	Nombre de patients
Bronchite	10
Pleurésie purulente	1
Gastroentérite	4
ORL (sinusite, otite)	2
Conjonctivite	1
Kératite herpétique	1
Cutanées (urticaire)	3
Total	22

- Biologiques : (tableau 5, 6 et figure 9)

Tous les paramètres biologiques ont été recueillis à M0, M3, M6, M9, M12. La plupart des anomalies des bilans biologiques étaient mineures. Comme précédemment décrit lors des études cliniques, la principale anomalie biologique était représentée par les perturbations de l'hémogramme. La baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles a commencé dès le premier mois du traitement. Cependant, aucune neutropénie profonde [en dessous de 1000 /mm³] n'a été observée sur la période de l'étude. Aucune neutropénie inférieure à 1500/mm³ n'a été notée chez 68% des patients. Chez les 32% (13 patients) avec un épisode au moins de neutropénie inférieure à 1500/mm³, aucun patient n'a maintenu un taux bas plus de 2 mois consécutifs, avec une adaptation de la posologie de 8 à 4 mg/kg chez 2 malades : la première est une patiente âgée de 60 ans, ayant une PR séropositive érosive traitée par association leflunomide et TCZ, a présenté une neutropénie à 1000/mm³ avec par la suite une bronchite ; la patiente a été traitée par amoxicilline par voie orale et le chiffre de PNN a augmenté progressivement après la diminution de la dose du tocilizumab à 4mg. Une deuxième patiente âgée de 51 ans, suivie pour PR séropositive érosive, sous association leflunomide et tocilizumab, ayant présenté une neutropénie à 1100/mm³ au 15^{ème} mois du traitement par TCZ, sans aucun signe d'infection patente, la décision était de diminuer la dose du TCZ à 4mg, avec par la suite une amélioration progressive de la neutropénie jusqu'à la normalisation du chiffre des PNN.

Ces anomalies ont été donc transitoires, un seul patient a présenté une neutropénie fébrile (c'est le patient décrit ci-dessus qui a présenté la pleurésie purulente). Quelques anomalies du bilan hépatiques ont été également notées, chez 7 patients (13%) le taux des transaminases surtout les ALAT a été supérieur à la valeur normale du laboratoire sans dépasser deux fois cette valeur. Mais en aucun

cas la cytolyse n'excédait 2 fois la normale jusqu'au 9^{ème} mois ou un seul patient a présenté des ALAT (alanine transférase) à 3 fois la valeur normale : il s'agissait d'une patiente âgée de 38 ans, ayant une PR séropositive érosive, traitée par du TCZ à 8mg en association avec du méthotrexate à 10mg, sans aucun ATCD de cytolyse hépatique sous MTX seul. jusqu'au 6^{ème} mois du traitement par tocilizumab ou on a noté une augmentation progressive du taux des ALAT à 2,5 fois puis 4 fois la valeur normale au 9^{ème} mois, ce qui a obligé l'arrêt du MTX et la baisse de la dose du TCZ à 4mg une biopsie hépatique a été réalisé objectivant un foie stéatosique d'origine probablement métabolique, une normalisation du bilan hépatique a été noté par ailleurs à l'arrêt des deux médicaments. Un changement du traitement de fond par l'abatacept a été imposé vu l'échappement au tocilizumab à cette dose puis changement par rituximab en raison d'un échappement à l'abatacept également.

Pour ce qui est du bilan lipidique (tableau 5, figure 9), il y avait une discrète élévation du LDL cholestérol surtout à partir du 6^{ème} mois du traitement (pourcentage des patients ayant un taux >1,6g/l atteignait les 12% au maximum).

Les triglycérides et le HDL cholestérol suivent la même évolution également ceci sans grandes modifications de l'index d'athérogénécité (figure 3). Le traitement hypolipémiant a été suivi par 12 patients, soit 27% des patients et a été déjà instauré dès les premiers mois du traitement par tocilizumab (chez 8patients on a introduit le traitement hypolipémiant entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement par tocilizumab, les 4patients restant avaient déjà un traitement hypolipémiant avant l'instauration du tocilizumab), dans la plupart des cas il s'agissait d'une statine, 3 patients seulement ont été mis sous fénofibrates. Ces patients traités avaient déjà un taux de LDL cholestérol et de triglycérides élevé à la base mais contrôlés par le traitement hypolipémiant que ça soit Statines ou fénofibrates.

Tableau 5 : évolution du bilan lipidique sous tocilizumab

LDL (g/l)	M0	M3	M6	M9	M12
moyenne	1,18	1,27	1,37	1,30	1,49
médiane	1,23	1,26	1,41	1,28	1,52
maximum	1,87	2	2	2	3
minimum	0,60	0,80	1	1	1
Déviati on standard	0,60	0,39	0,37	0,28	0,69

LDL (g/l)	M1	M3	M6	M9	M12
1,6- 1,9	5	4	5	2	1
1,9- 2,2	0	1	1	0	0
>2,2	0	1	0	0	1

HDL (g/l)	M0	M3	M6	M9	M12
moyenne	0.58	0.64	0.68	0.65	0.82
médiane	0.56	0.65	0.68	0.64	0.65
maximum	1.01	1	1	1	2
minimum	0.30	0	0	0	0
Déviati on standard	0.18	0.18	0.20	0.20	0.56

triglycerides (g/l)					
moyenne	1.63	1.67	1.44	1.12	1.73
medianne	1.30	1.46	1.24	1	1.46
maximum	4.95	5	4	3	4
minimum	0.48	1	1	1	1
Déviation standard	0.76	0.97	0.94	0.66	1.32
Triglycerides (g/l)	M1	M3	M6	M9	M12
>= 1,6	12	14	4	1	2

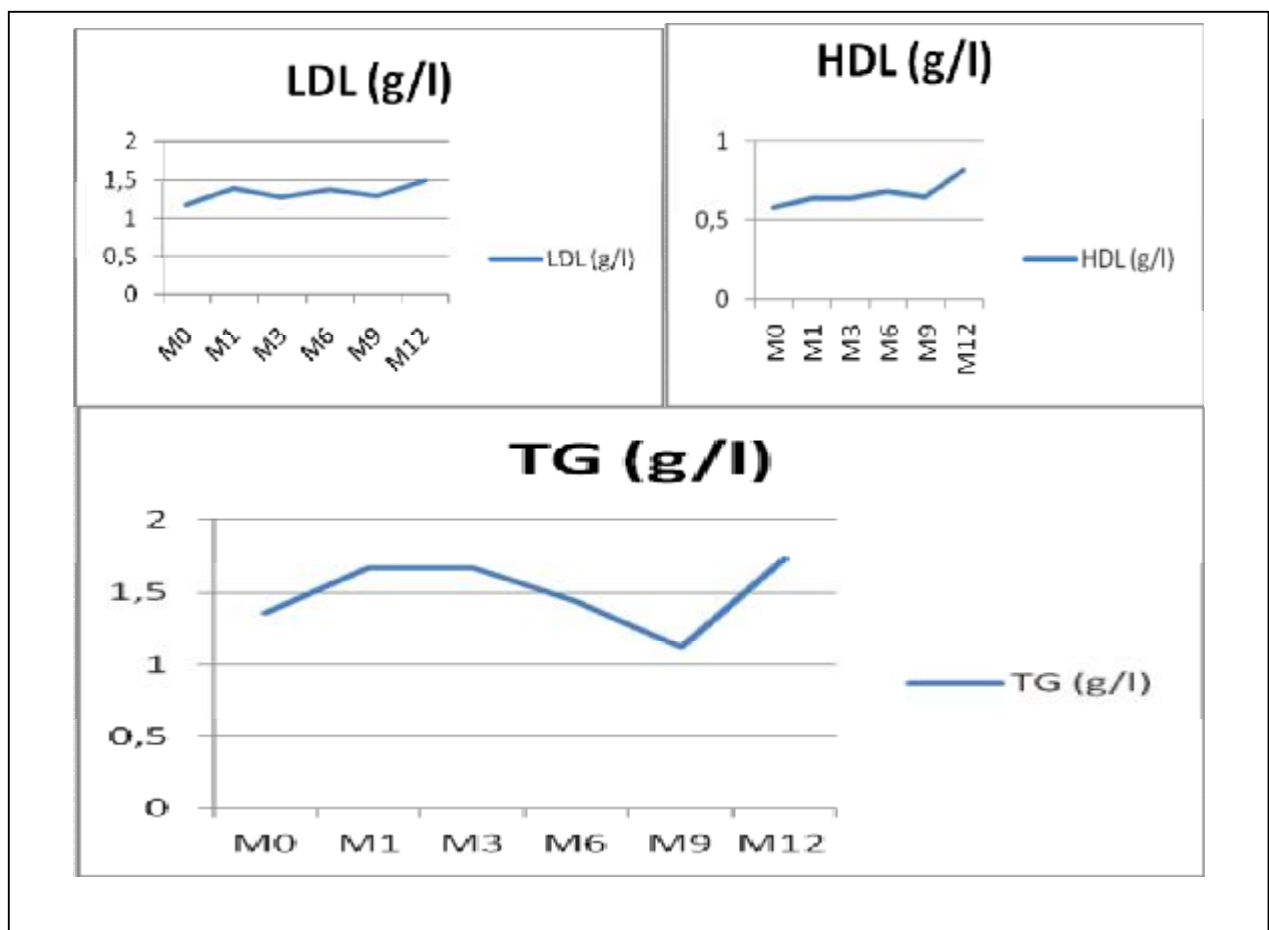
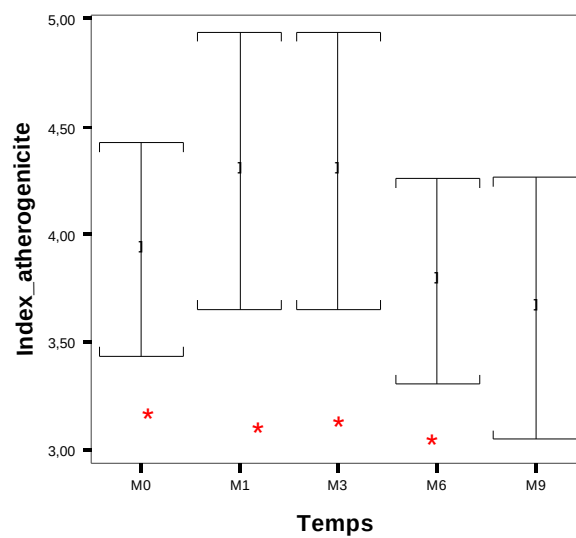


Figure 9 : évolution du bilan lipidique chez les patients sous tocilizumab

Tableau 6: évolution des moyennes des paramètres biologiques de M0 à M12 d u
traitement par tocilizumab



Test de Wilcoxon * : $p < 0,05$

Figure 3 : Index d'athérogénicité

	DAS 28	VS (mm)	CRP (mg/l)	PNN (G/l)	Plq (G/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
M0	5,1 +/- 1,18	39,7 +/- 28,6	23,6 +/- 25,0	6,3 +/- 3,0	328,5 +/- 105	20,8 +/- 6,2	22,6 +/- 9,7
M1	4,1 +/- 1,52	15,6 +/- 16,6	13,1 +/- 39,8	4,2 +/- 3,7	245,3 +/- 73,3	23,1 +/- 8,3	28,4 +/- 12,8
M3	3,33 +/- 1,38	10,6 +/- 13,6	3,5 +/- 5,3	4,1 +/- 2,0	250,5 +/- 53,8	23,8 +/- 6,0	28,4 +/- 12,3
M6	2,74 +/- 1,38	8,4 +/- 11,6	5,9 +/- 19,4	4,0 +/- 2,6	241,3 +/- 66,8	24,6 +/- 8,0	29,0 +/- 15,2
M9	3,12 +/- 1,6	11,1 +/- 11,4	4,9 +/- 6,9	3,6 +/- 3,1	257,8 +/- 79,5	28,1 +/- 13,4	36,9 +/- 26,9
M12	2,45 +/- 1,33	6,9 +/- 7,1	3,1 +/- 2,7	2,6 +/- 1,2	198 +/- 22,5	26,5 +/- 9,1	32,5 +/- 12,5

g) Facteurs prédictifs d'une bonne réponse EULAR sous tocilizumab :

Nous avons essayé de rechercher à partir des paramètres décrits en se basant sur les médianes comme valeurs seuil, les différents facteurs pouvant prédire une bonne réponse EULAR sous tocilizumab.

L'analyse bivariée puis selon le modèle de régression logistique des facteurs associés à une bonne réponse EULAR à 6mois versus réponse modérée ou absence de réponse a été faite en utilisant le sexe, l'âge, la durée de la PR, traitement antérieur par anti TNF, les traitements associés, la dose des corticoïdes, le nombre

d'articulations douloureuses et gonflées, EVA globale, DAS28 et tous les paramètres biologiques habituels de surveillance d'un traitement par TCZ.

L'analyse a montré que la présence du facteur rhumatoïde était associée à une bonne réponse EULAR (tableau7). Un nombre d'articulations douloureuses supérieur à 6 à M0 pouvait par ailleurs être prédictif d'une rémission à 6 mois sous traitement par tocilizumab, avec des valeurs prédictives statistiquement significatives (tableau8).

Aucun autre facteur par ailleurs n'avait de valeur prédictive statistiquement significative associée avec une bonne réponse EULAR ni à la rémission à 6 mois.

Tableau 7: caractéristiques démographiques et cliniques des patients sous tocilizumab, et leur lien avec la réponse thérapeutique observée à 6 mois (analyses bivariées multiples par Chi-2)

	Bons répondeurs (%)	Répondeurs moyens (%)	Mauvais répondeurs (%)	p
FR +	72	16	12	0,007
NAD>6	53	29,4	17,6	0,5
NAG> 6	70,5	23,7	5,8	0,28
VS> 34 mm/h	76,5	17,6	5,9	0,3
CRP> 12mg/l	76,4	11,7	11,9	0,53
DAS 28> 5,3	64,8	23,5	11,7	0,63
Association 1	84	0	16	0,5

NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflés, association 1 : association méthotrexate et TCZ, FR : facteur rhumatoïde.

Tableau 8: paramètres d'efficacité cliniques et biologiques du tocilizumab et leur lien avec la rémission à 6 mois (analyses bivariées multiples par Chi-2)

Ville	Rémission à 6mois (%)	p
EVA> 65	31,2	0,05
NAD>6	23,5	0,007
NAG> 6	41,1	0,36
VS> 34 mm/h	52,9	0,36
CRP> 12mg/l	47	0,63

CHAPITRE VI : DISCUSSION

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans la vraie vie, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que pour identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une rémission et d'une bonne réponse EULAR à 6 mois. De nombreuses études ont été antérieurement menées dans le même objectif et leurs résultats étaient encourageants.

Le tocilizumab a été utilisé pour la première fois au JAPON en 2008 et les résultats des essais cliniques complémentaires (réfractaires aux dmards, anti-TNF) étudiant l'efficacité et la tolérance de cette molécule chez les patients ayant une PR qu'on voit en pratique courante ont conforté son rapport bénéfice/risque et permis son emploi en pratique clinique.

Tous les patients de notre étude étaient réfractaires au MTX et 95% avaient déjà échappé à au moins un anti TNF. Le DAS 28 moyen au début de l'étude était de 5,14, confirmant l'activité élevée de la maladie à l'introduction du traitement. Chez ces malades suivis en pratique courante, l'efficacité du traitement par tocilizumab était remarquable, avec 67,7% de bons répondeurs EULAR, et un taux de rémission à 24 semaines de 33%.

Il est difficile de comparer l'efficacité dans les essais cliniques avec des critères stricts d'inclusion et d'exclusion avec celle observée en pratique clinique. En prenant en considération ces différences, l'efficacité du tocilizumab observée dans notre étude est comparable et parfois même supérieure à celle rapportée dans les essais cliniques : 27% de rémission EULAR dans l'étude OPTION, 59% dans l'étude SAMURAI par exemple. Le taux de rémission sous tocilizumab a été remarquablement élevé dans l'étude SAMURAI, sans doute parce que cette étude a été menée dans la PR récente (durée moyenne d'évolution de 2 ans). Or, dans notre étude, la moyenne d'évolution de la polyarthrite était de 12 ans.

Le tocilizumab agit sur les paramètres de la phase aiguë, telle la CRP, la VS (22). Il n'est donc pas surprenant que ces paramètres diminuent en premier lieu dans notre étude. Cependant, les autres facteurs d'évaluation et d'activité cliniques comme le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées et l'évaluation selon l'échelle visuelle analogique ont significativement baissé, ce qui implique que les taux importants de rémission ne sont pas seulement dûs à la capacité du tocilizumab à agir sur les paramètres de la phase aiguë de l'inflammation.

Un fait important à signaler aussi est l'absence de différence d'efficacité du tocilizumab entre les patients traités antérieurement ou non par les anti TNF, en effet le taux de réponse au tocilizumab semblait indépendante de l'administration antérieure d'agents anti TNF dans notre étude, contrairement à ce qui a été rapporté dans une étude menée au Japon et où on avait rapporté une efficacité plus importante du tocilizumab chez les patients naïfs des anti TNF (23) Comme précédemment décrit, L'IL6 a des actions pleiotropiques, son inhibition par le tocilizumab pourrait par conséquent être à l'origine de multiples effets secondaires. Pour ce qui est des paramètres biologiques, des perturbations ont été rapportées dans la littérature en l'occurrence la neutropénie, l'augmentation des enzymes hépatiques et du taux du cholestérol LDL et des triglycérides. Dans notre étude les perturbations étaient minimales et transitoires dans la plupart des cas que ce soit pour le bilan lipidique ou hépatique. Chez un seul patient on a été contraint d'arrêter le traitement suite à une cytolyse avec un chiffre des ALAT à plus de 3 fois la normale. D'une manière intéressante les taux des enzymes hépatiques augmentent chez les patients recevant simultanément le MTX ou le leflunomide, ce qui concorde avec ce qui a été rapporté dans d'autres études (24,25,26,27). Les autres effets secondaires notés dans notre étude étaient principalement des infections. Dans un

seul cas il s'agissait d'une infection grave en l'occurrence une pleurésie purulente aboutissant à l'hospitalisation et la suspension pendant 3 mois du traitement par le tocilizumab.

Dans le but de déterminer des facteurs prédisposant à une bonne réponse au tocilizumab, nous avons analysé les facteurs associés à la rémission à 6 mois en utilisant les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques dans un modèle de régression logistique. Les résultats de cette analyse ont montré qu'une PR séropositive et qu'un nombre d'articulations douloureuses inférieurs à 6 à la base étaient statistiquement corrélés avec une bonne réponse EULAR. La durée de la maladie, les traitements antérieurs et les traitements associés n'étaient pas notés comme étant corrélés à une bonne réponse ni à la rémission à 6 mois. L'âge jeune des patients a été cité dans plusieurs études comme étant associé à une bonne réponse EULAR sous tocilizumab (28), cependant, dans notre étude aucune corrélation statistiquement significative n'a été notée.

CHAPITRE VII: CONCLUSION

L'IL6 est un médiateur clé dans la cascade inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde, il s'avère responsable aussi de la persistance de l'inflammation et des dégâts articulaires également. Plusieurs études ont été menées avant et après sa commercialisation confirmant son efficacité dans la PR modérée à sévère de l'adulte et sa bonne tolérance clinique et biologique.

notre étude, malgré les biais qu'elle peut contenir, surtout dû au fait qu'elle ait été menée principalement en rétrospectif, confirme l'efficacité du tocilizumab chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde, avec une nette baisse de l'activité de la maladie dès les premiers mois du traitement que ça soit sur le plan clinique (nombre d'articulations douloureuses, nombres d'articulations gonflées, EVA) ou biologique avec une baisse significative et remarquable des paramètres de l'inflammation (VS, CRP) et une grande chance d'atteindre la rémission à 6 mois. Cette étude a montré également la bonne tolérance de cette molécule, sur le plan clinique et biologique avec quelques effets secondaires minimes sans gravité clinique et des anomalies biologiques minimes à modérés rapidement réversibles concordantes avec ce qui a été précédemment décrits dans la littérature. Tout ceci conforte la place de cet agent biologique parmi les traitements les plus pertinents de la polyarthrite rhumatoïde sévère, mais aussi à suivre avec des registres plus larges le devenir des patients sous tocilizumab afin de s'assurer de la bonne tolérance à plus long terme.

1) ciblage de l'IL6 dans la polyarthrite rhumatoïde N°118 - Tome 13 - avril 2009 -
Réflexions Rhumatologiques.

2) Tocilizumab : efficacité et tolérance rev de rhum 77 (2010) S32- S40

3) Rose- Johns, Scheller J, Elsn 6, Jones SA, Inl 6 biology is coordinated by
membrane- bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. J
Leukac Biol 2006, 80:227-36.

4) Romagnanis. Human Th17 cells, Arthritis Res Ther 2008; 10(2): 2006 .

5) Ramji DP, Vitell A, Tronche F, Cortese R, Giliberto G. The two c/ EBP isoforms.
IL6DP/ NF-IL-6 and C/EBP delta/ NF IL6 beta, are induced by IL6 to promote acute
phase gene transcription via different mechanisms. Nucleic acids res. 1993;21:289-
94.

6) Susmatsus, Matsuda T, Aozasa K; et coll. Ig 6s plasma monocytosis in interleukin6
transgenic mice. PNAS 1989; 86:7547-51

7) Pasare C, Medzhitov. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T since
2003;299:1033-6.

8) Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, et al. Role of Stat3 in
CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation= implications in graft-
versus-host disease and antitumor immunity. J. Immunol 2007; 179:7593-604

9) Le tocilizumab : un nouveau médicament efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. Abdellah El Maghraoui Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat. Octobre 2009

10) Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC, Bain C, Favrot MC, Caux C, Blay JY. *Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34 (+) progenitors by tumor cells : role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. Blood* 1998 ; 92 : 4778-91.

11) Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, et coll. *Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. Nat Med* 2005; 11: 1314-21.

12) smolen J, beaulieu AD, Dirramiam A et coll safety of tocilizumab in patients with RA: pooled analysis of live phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl): 5784

13) Philip Mease et al. ACR 2010 - Atlanta – 6-11 novembre 2010.

14) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1580-4.

- 15) Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-29
- 16) Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97
- 17) Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80
- 18) Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
- 19) 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* 2009.

20) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7

21) Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions.

22) Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from retrospective study (reaction study).

22) kishimoto T. interleukin-6: discovery of pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*. 2006;8[suppl 2] : S2.

23) nakashima Y, kondo M, Harada H, Hirouchi T, Ishinshi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Sematsu E, Tsuru T, Wda K, Iwamoto Y? Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2010; 343-52.

24) Nishimoto H, Hashimoto J, Miyasaka N et al. study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an Xray reader-blind randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1162-7;

25) Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. effect of interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with Rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet. 2008; 371: 987-97.

26) Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008; 58: 2968-80.

27) Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL6 receptor inhibition with tocilizumab improves randomized placebo-controlled trial biological: results from a 24week multicentre arthritis refractory.

28) Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from retrospective study (REACTION study) mod Rheumatol DOI10.1007/s10165-010-0366-7;