



# Effacité et tolérance du Tocilizumab chez les patients atteints de PR : données du registre marocain des biothérapies (RBSMR)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BOUAYAD SARA

Née le 17 février 1992 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de Professeur : HARZY Taoufik

Rapporteur : Pr. ROSTOM Samira

Pr. ROSTOM Samira  
Professeur en Rhumatologie  
CHU, Rabat - Salé  
INPE : 141147371

PR. HARZY TAOUFIK  
Chef de Service  
de Rhumatologie  
CHU de Fes  
INPE : 151 071 823

Session juin 2022





## Dédicaces

*A ceux qui me sont les plus chers  
A ceux qui ont toujours cru en moi  
A ceux qui m'ont toujours encouragé*



*Je dédie ce mémoire à...*

*A mes très chers parents SAÏD BOUAYAD et ASMAË MIKOU*

*De tous les parents, vous étiez les meilleurs, vous avez su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Votre amour, votre générosité exemplaire et votre présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant notre chemin.*

*A mon très cher mari MOHAMMED SERGHINI*

*Aucun mot ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour. Tu étais constamment une source de force, de motivation et d'inspiration pour moi.*

*Ton soutien moral, ta gentillesse sans égale et ta présence m'ont permis de concrétiser mes objectifs.*

*Les mots me manquent pour t'exprimer mon admiration profonde et ma grande reconnaissance pour ta patience et tous les sacrifices que tu as consentis au cours de cette période.*

*Que ce travail soit le témoignage de mon amour sincère et fidèle. Que Dieu préserve notre union et nous procure un bonheur infini et un avenir radieux.*

*A mes chers frères YASSINE et SOUFIANE*

*Votre présence à mes côtés est le baume de mon existence. Vous êtes toujours mes fidèles accompagnants dans les moments les plus difficiles.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous présentez pour moi.*

*Je ne saurais jamais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*A mes chers beaux parents ABDELILAH SERGHINI et AMAL MEZZOUR*

*Vous êtes ma deuxième famille. Votre soutien, votre tolérance et votre bonté exceptionnelle ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieuse. Je vous dédie ce travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.*

# REMERCIEMENTS

*A notre cher Maître, Monsieur le Professeur Taoufik Harzy*

*C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime qu'on a l'honneur d'écrire ce modeste mot afin de vous rendre hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.*

*Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui n'a jamais épargné d'efforts pour nous octroyer une formation meilleure. Vous avez montré à notre égard beaucoup de patience et un indéfectible soutien.*

*Vos qualités humaines et professionnelles, votre rigueur et droiture nous serviront certainement d'exemple dans notre carrière.*

*Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués...*

*A notre cher Maître, Monsieur le Professeur Rachid Bahiri*

*Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité, et vos précieux conseils durant notre formation.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous un profond respect.*

*Veillez croire, professeur, à l'expression de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.*

*A notre chers Maître et rapporteur Madame Professeur Samira Rostom*

*De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Vous avez prodigué avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.*

*Vous étiez toujours disponibles et soucieuse de nous donner la meilleure formation qui puisse être. Vos qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué.*

*Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude.*

*A notre chère Professeur Nessrine Akasbi*

*On n'oubliera jamais vos conseils, vos soucis de transmettre les connaissances, votre bienveillance et simplicité.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et profond respect.*

*A notre chère Professeur Hasna Hassikou*

*Nous avons été émerveillés par vos éminentes qualités humaines, de courtoisie et de sympathie.*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.*

*Nous vous prions, chère maître de bien vouloir trouver ici l'expression de notre grand respect et de nos vifs remerciements.*

*Aux spécialistes Dr Sara Bencherifa, Dr Meryem Eddaoudi, Dr Amina Mounir et Dr Siham Driouach, Dr Yasmine Boujenane, Dr Salma Hassani et Dr Fatima zohra Mahha et Dr Soumia Oulahrir*

*Que ce travail soit un témoignage de mon entière reconnaissance.*

*A ma chère collègue Dr Khadija El Kouhen*

*Où que la vie nous mène, je me souviendrai toujours de tous les moments de joie et de réussite qu'on a vécus ensemble tout au long de notre parcours de résidanat.*

*Merci pour ton amitié, ta gentillesse, ton soutien et ton grand cœur. Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée.*

*A tous mes collègues résidents du service de Rhumatologie*

*Je vous remercie pour le travail d'équipe et pour tout ce que nous avons partagé pendant la période de notre formation.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

# SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....  | 15 |
| ABREVIATIONS .....   | 16 |
| INTRODUCTION .....   | 17 |
| MATERIELS ET METHODES .....  | 19 |
| I. Type et lieu d'étude : .....  | 20 |
| II. Population étudiée : .....   | 20 |
| III. Considérations éthiques : .....   | 20 |
| IV. Méthodes : .....   | 20 |
| 1. Les données démographiques : .....  | 20 |
| 2. Les caractéristiques cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : ..... | 21 |
| 3. Les caractéristiques para-cliniques de la PR : .....                      | 22 |
| 3.1. Bilan biologique .....  | 22 |
| 3.2. Bilan radiologique .....  | 22 |
| 4. La dose et la voie d'administration du Tocilizumab : .....                | 22 |
| 5. Evaluation de l'efficacité : .....  | 22 |
| 6. Evaluation de la tolérance : .....  | 23 |
| 7. Analyse des données : .....   | 23 |
| RESULTATS .....  | 24 |
| I. Données démographiques : .....  | 25 |
| 1. Age : .....   | 25 |
| 2. Sexe : .....  | 25 |
| II. Les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : .....          | 26 |
| 1. Durée d'évolution de la PR : .....  | 26 |
| 2. L'activité de la maladie : .....  | 26 |
| 3. Sérologie rhumatoïde (FR et ACPA) : .....                                 | 26 |

**Efficacité et tolérance du Tocilizumab chez les patients atteints de PR : données du registre marocain des biothérapies (RBSMR)**

---

|  |           |
|--|-----------|
| 4. PR et Tocilizumab.....                              | 27        |
| III. Efficacité du Tocilizumab chez les PR.....        | 29        |
| IV. Tolérance du Tocilizumab.....                      | 32        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                | <b>33</b> |
| I. Efficacité du TCZ dans la PR.....                   | 34        |
| II. Tolérance du TCZ dans le traitement de la PR ..... | 35        |
| 1. Risque infectieux sous TCZ.....                     | 35        |
| 2. Anomalies biologiques .....                         | 36        |
| 3. Réactions à la perfusion.....                       | 37        |
| 4. Risque de malignité .....                           | 38        |
| III. Forces et limites de notre étude.....             | 39        |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                | <b>40</b> |
| <b>RESUME .....</b>                                    | <b>42</b> |
| <b>REFERENCES.....</b>                                 | <b>45</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                                   | <b>50</b> |

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

[Tableau 1](#) : *Comparaison des patients sous tocilizumab par rapport aux autres biologiques.*

[Tableau 2](#) : *Efficacité du tocilizumab à 6 et à 12 mois*

[Tableau 3](#) : *Comparaison de l'activité DAS28VS chez les toci et non toci à 6 et 12 mois du traitement*

[Tableau 4](#) : *Tolérance du tocilizumab à 6 et 12 mois*

[Tableau 5](#) : *Comparaison de l'efficacité et tolérance du Tocilizumab dans notre étude par rapport aux autres études*

[Figure 1](#) : *Répartition des patients selon le sexe*

[Figure 2](#) : *Répartition des patients sous Tocilizumab selon la positivité du bilan immunologique (FR et ACPA)*

[Figure 3](#) : *Ordre de prescription du Tocilizumab chez les patients inclus*

## ABREVIATIONS

|                |   |
|----------------|---|
| PR             | : polyarthrite Rhumatoïde   |
| DAS28          | : Disease Activity Score 28                                       |
| FR             | : Facteur Rhumatoïde  |
| ACPA           | : Anticorps anti peptides citrullinés                             |
| VS             | : Vitesse de Sédimentation  |
| CRP            | : C-Réactive Protéine   |
| EVA            | : Echelle Visuelle Analogique                                     |
| RBSMR          | : Registre de Biothérapie de la Société Marocaine de Rhumatologie |
| ACR            | : American Congress of Rheumatology                               |
| EULAR          | : European League Against Rheumatism                              |
| HAQ            | : Health Assessment Questionnaire                                 |
| NAD            | : Nombre d'Articulations Douloreuse                               |
| NAG            | : Nombre d'Articulations Gonflés                                  |
| AINS           | : Anti inflammatoires non stéroïdiens                             |
| Anti TNF alpha | : anti Tumor Necrosis Factor                                      |
| ACPA           | : Anticorps anti-peptides Cycliques Citrullinées                  |
| TCZ            | : Tocilizumab   |

# INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte le plus fréquent et le plus grave. C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important et peut également mettre en jeu le pronostic vital dans ses formes sévères [1].

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde a connu des avancées considérables principalement avec l'avènement des biothérapies. Les anti-TNF  $\alpha$  ont prouvé leur efficacité dans la PR, mais les cas de non-réponse ou d'échappement secondaire ont incité à utiliser d'autres mécanismes d'action et cibles thérapeutiques particulièrement le Tocilizumab [2].

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), agissant comme inhibiteur des récepteurs solubles et membranaires. L'interleukine 6 est une cytokine pro-inflammatoire retrouvée à des taux élevés dans le sang et dans la synoviale des patients atteints de PR. Il a été prouvé qu'elle contribue à la formation de la synovite, à la destruction articulaire, ainsi qu'à plusieurs manifestations systémiques. Ces effets locaux et systémiques de l'IL6 en font une cible séduisante [3,4].

Plusieurs études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du TCZ chez les patients suivis pour PR active et évolutive ayant une intolérance ou une réponse inadéquate aux cDMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) ou aux anti-TNF $\alpha$  [5,6].

L'objectif de notre travail était d'évaluer, à travers le registre marocain des biothérapies (RBSMR), l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab dans une population de patients marocains atteints de PR ayant une intolérance ou un échec aux différents traitements de fond.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude longitudinale, multicentrique, basée sur l'évaluation des données du registre marocain de biothérapies (RBSMR) incluant 224 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

## **II. Population étudiée :**

Sont inclus dans l'étude les cas de polyarthrites rhumatoïdes diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987 pour les PR établies et anciennes et les critères de l'ACR/EULAR 2010 (Annexe 1) pour les PR débutantes. Les données ont été recueillies à partir d'un CRF rempli par chaque médecin dans les différents centres de rhumatologie.

Il s'agit de PR d'activité modérée à sévère avec échec et/ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond classiques.

## **III. Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations et après avoir signé un consentement.

## **IV. Méthodes :**

L'ensemble des données recueillies ont été rapportées sur une fiche d'exploitation, comportant les chapitres suivants :

### **1. Les données démographiques :**

Elles comportent l'âge, le sexe, le niveau d'instruction, le statut matrimonial, type d'assurance et la profession.

## 2. Les caractéristiques cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

- La durée d'évolution de la maladie
- Le délai de diagnostique
- L'activité de la maladie
- Prise de CsDMARDs
- Prise de corticothérapie
- L'activité de la maladie évaluée par l'indice composite Disease Activity Score (DAS 28) (Annexe 2) a été calculé chez nos patients. Selon la valeur de ce score, les PR ont été définies :
  - Rémission : DAS 28 était  $< 2.6$ .
  - Faible activité : DAS 28 compris entre 2.6 et 3.2.
  - Activité modérée : DAS 28 compris entre 3.2 et 5.1.
  - Active élevée : DAS 28  $> 5.1$ .
- Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ  $\geq 0,5$  (Health Assessment Questionnaire), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou encore la présence de manifestations systémiques. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire important et/ou forte positivité du FR/ACPA représentent un signe de sévérité de la PR.

### **3. Les caractéristiques para-cliniques de la PR :**

#### **3.1. Bilan biologique**

Les examens biologiques réalisés ont inclus :

- Le bilan inflammatoire (VS et CRP),
- Le bilan immunologique : Facteur rhumatoïde (FR), et anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP ou ACPA).

#### **3.2. Bilan radiologique**

Les radiographies standards des mains et des pieds ont été réalisées chez nos patients pour mettre en évidence les signes radiologiques de la PR. La radiographie du rachis cervical face et profil en hyper-flexion ont été demandées pour rechercher une luxation atloïdo-axoïdienne. La radiographie du thorax et du bassin ont été réalisées à la recherche d'atteinte pulmonaire et de coxite qui constituent des signes de sévérité de la maladie.

### **4. La dose et la voie d'administration du Tocilizumab :**

Le Tocilizumab (TCZ) a été administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de 8mg/kg/4 semaines.

### **5. Evaluation de l'efficacité :**

L'efficacité du tocilizumab par rapport aux autres biologiques a été évaluée à 6 mois et à 12 mois de traitement principalement par l'échelle visuelle analogique (EVA) douleur, le NAD (nombre d'articulations douloureuses), le NAG (nombre d'articulations gonflées), la VS (vitesse de sédimentation), la CRP (C réactive protéine) ainsi que le DAS28 VS et le delta DAS28 VS.

## **6. Evaluation de la tolérance :**

La tolérance a été évaluée par la survenue d'effets indésirables mineurs ou majeurs au cours des 12 mois de suivi. Un bilan biologique exhaustif a été demandé chez tous les patients comprenant le bilan lipidique complet, la numération formule sanguine (NFS), le bilan hépatique et rénal. Tous ces paramètres cliniques et biologiques ont été évalués après 6 mois et 12 mois de traitement.

## **7. Analyse des données :**

A l'aide d'un logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20. Les variables qualitatives ont été recueillies et exprimées par leur effectif et leur pourcentage. Quant aux variables quantitatives, elles ont été décrites par leur moyenne et écart type. Une valeur  $p < 0,05$  a été retenue comme statistiquement significative.

# RESULTATS

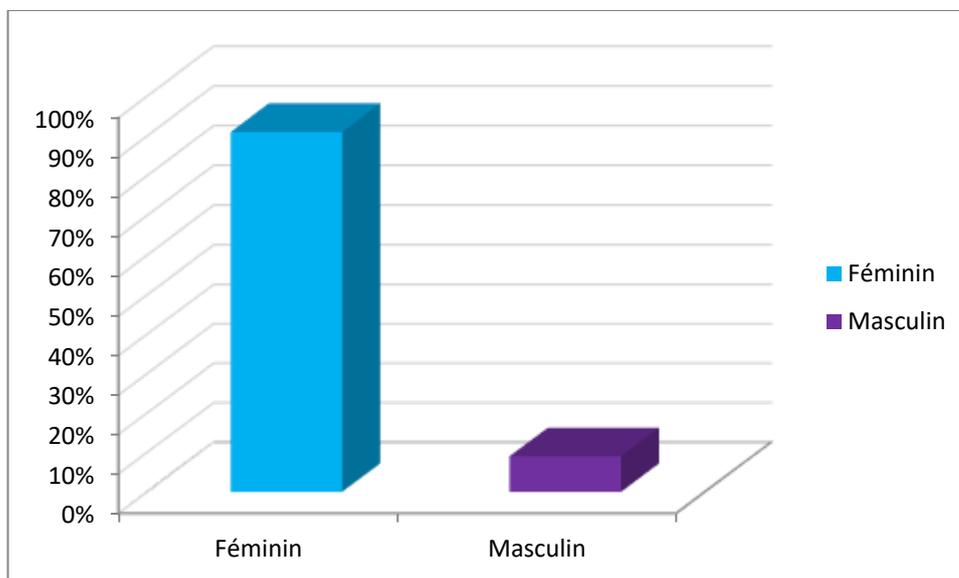
## I. Données démographiques :

### 1. Age :

L'âge moyen est de  $53.4 \pm 9.9$  ans.

### 2. Sexe :

Dans la population étudiée, Quatre vingt et onze pourcent de ces patients étaient de sexe féminin (figure1).



**Figure 1 :** Répartition des patients selon le sexe

## II. Les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

### 1. Durée d'évolution de la PR :

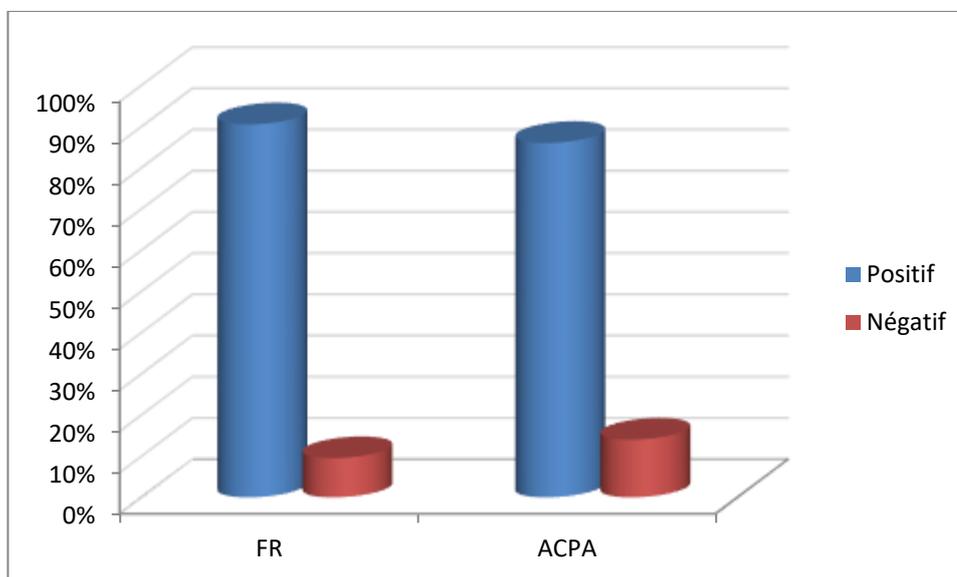
La maladie évoluait chez les patients inclus dans l'étude en moyenne depuis 2.4 ±1.4 ans.

### 2. L'activité de la maladie :

A l'admission, un syndrome inflammatoire biologique a été objectivé avec une VS à la première heure de 42 mm [25–64] et une CRP médiane de 17 mg/L [5–33]. Une activité DAS 28 VS modérée ( $3.2 \leq \text{DAS } 28 < 5.1$ ) a été notée chez 20.5 % des patients et une forte activité ( $\text{DAS } 28 \geq 5.1$ ) chez 18.5% des patients.

### 3. Sérologie rhumatoïde (FR et ACPA) :

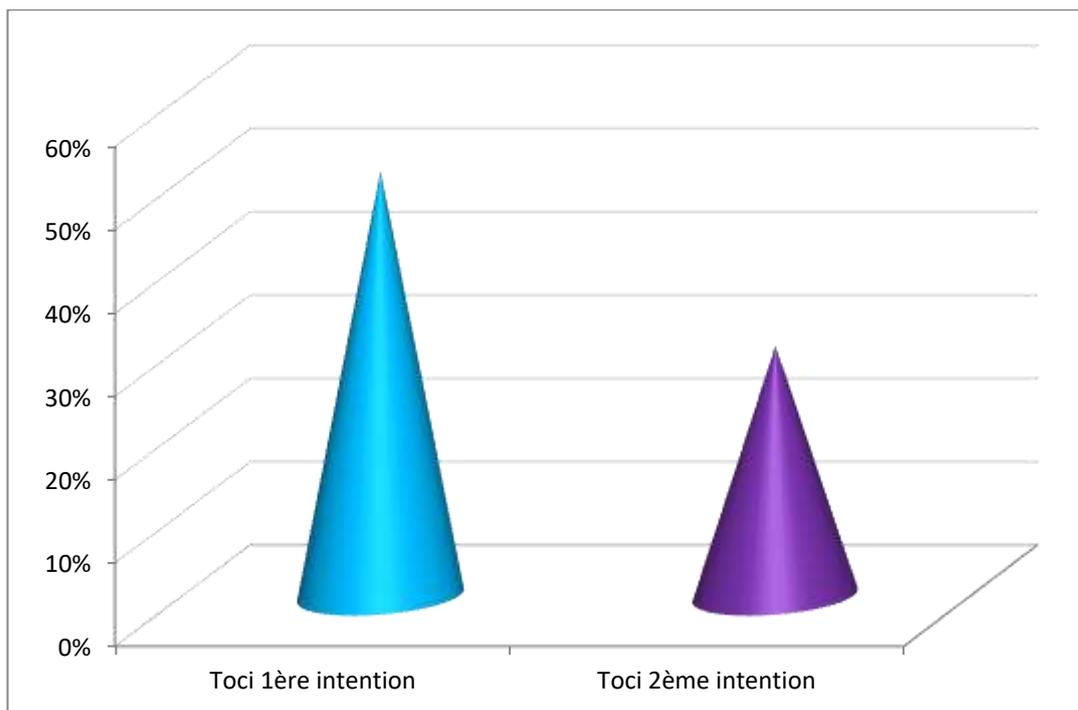
Dans notre étude, la PR était séropositive chez 86% des sujets sous Tocilizumab et érosive chez 43% (Figure 2).



**Figure 2** : Répartition des patients sous Tocilizumab selon la positivité du bilan immunologique (FR et ACPA).

#### 4. PR et Tocilizumab

Parmi les 224 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et inclus dans le RBSMR, 53 (23%) étaient sous Tocilizumab (TCZ) par voie intraveineuse à la dose de 8mg/kg/4semaines. Le TCZ a été prescrit en première intention chez 51% des patients, en deuxième intention après une biothérapie antérieure chez 30 % des patients (figure3). Le Tocilizumab a été prescrit en association à un CsDMARDs chez 81% des patients (18 patients sous MTX, 11 sous LFN, 8 sous SLZ, 4 sous HCQ et 2 autres CsDMARDs) et 55% des patients nécessitaient une prise journalière de corticothérapie avec une dose moyenne de  $6.1 \pm 3.6$  mg/j d'équivalent de prédnisone (Tableau 1).



**Figure 3 :** Ordre de prescription du Tocilizumab chez les patients inclus

**Tableau 1: Comparaison des patients sous tocilizumab par rapport aux autres biologiques.**

|                      | Toci         | Non Toci     |
|----------------------|--------------|--------------|
| Nombre (%)           | 53 (23%)     | 171(76%)     |
| Age (année)          | 53.42 +/-9.9 | 51.34+/-11.6 |
| Facteur rhumatoïde   | 90.5%        | 90.5%        |
| Anti CCP             | 86%          | 89.6%        |
| Prise de cDMARDs     | 34%          | 47%          |
| Prise de Corticoïdes | 55%          | 81%          |
| <b>Assurance</b>     |              |              |
| FAR                  | 46%          | 30%          |
| RAMED                | 30%          | 48%          |
| CNOPS                | 21%          | 18%          |
| CNSS                 | 2%           | 2%           |

### III. Effacité du Tocilizumab chez les PR

Les valeurs du bilan inflammatoire à 6 mois et à 12 mois : VS (mmH1) ( $p= 0.001$  à M6 et M12), CRP (mg/L) ( $p= 0.000$  à M6 et M12) étaient significativement plus basses chez les patients sous TCZ par rapport aux autres biologiques. La VS moyenne est passée de 42[25;64] à M0 à 11[5;24] à M6 et 10[5;14] à M12 du TCZ ( $p=0.001$ ). Nous avons enregistré également une diminution de la CRP moyenne qui est passée de 17[5;33] à M0 à 2[0.6;0.8] puis à 2[0.7;5] à M6 et M12 respectivement ( $p=0.000$ ). Le score DAS28 VS moyen a diminué de  $3.17\pm 1.64$  à M0 à  $2,3 \pm 1,1$  à  $2.8\pm 1.27$  et  $2.39\pm 1.42$  à M6 et M12 respectivement ( $p=0.000$ ).

A 12 mois de traitement, une amélioration statistiquement significative du delta VS a été obtenue ( $p= 0.001$ ) (Tableau 2). Au total, 42 patients (80%) étaient en rémission clinicobiologique avec un DAS 28 < 2.6 et un delta DAS 28 > 1.2 après 6 mois du traitement par le TCZ versus 46% pour les patients sous autres biologiques. La corticothérapie a été arrêtée chez 55% des patients sous TCZ par rapport à 19% des patients sous autres biologiques (Tableau 3).

**Tableau 2 : Efficacité du tocilizumab à 6 et à 12 mois**

|                | M0              |                 |       | M6           |                |       | M12             |               |       |
|----------------|-----------------|-----------------|-------|--------------|----------------|-------|-----------------|---------------|-------|
|                | TOCI            | NON TOCI        | p     | TOCI         | NON TOCI       | p     | TOCI            | NON TOCI      | p     |
| EVA dl 1       | 6±2.02          | 6.1±1.63        | 0.7   | 4.5±2.9      | 4.2±2.5        | 0.6   | 4.8±3.1         | 4.3±2.29      | 0.2   |
| VS 2           | 42[25;64]       | 38[21;56]       | 0.3   | 11[5;24]     | 20[11;40]      | 0.001 | 10[5;14]        | 23[11;40]     | 0.001 |
| CRP 2          | 17[5;33]        | 17[7.5;35]      | 0.6   | 2[0.6;0.8]   | 8.2[3.9;17]    | 0.000 | 2[0.7;5]        | 7.5[3.8;18]   | 0.000 |
| DAS28VS 1      | 3.17±1.64       | 4.18±1.43       | 0.000 | 2.8±1.27     | 2.97±1.09      | 0.41  | 2.39±1.42       | 3.45±1.41     | 0.000 |
| Delta VS2      | -30[-53;-5]     | -13[-26;3]      | 0.001 | 0.5[-5;7]    | -1.5[-13;13]   | 0.3   | -26[-47;-8]     | -12[-26;2]    | 0.001 |
| Delta CRP2     | -11.6[-25;-1.4] | -6.6[-20;0]     | 0.22  | 0[-2;2.6]    | 0[-5;5]        | 0.8   | -12[-27;-2]     | -5.1[-22;2.2] | 0.9   |
| Delta DAS28VS2 | 0[-1;0]         | -0.9[-2.4;-0.9] | 0.2   | -0.2[-2;2.5] | 0.11[-0.6;0.1] | 0.51  | -4.2[-2.5;-0.4] | -4[-1.5;0.4]  | 0.39  |

1: moyenne ± écart type      2: médiane [interquartiles]

**Tableau 3 : Comparaison de l'activité DAS28VS chez les toci et non toci à 6 et 12 mois du traitement**

|                         | <i>M0</i>   |                 | <i>M6</i>   |                 | <i>M12</i>  |                 |
|-------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| <i>Activité DAS28VS</i> | <i>TOCI</i> | <i>NON TOCI</i> | <i>TOCI</i> | <i>NON TOCI</i> | <i>TOCI</i> | <i>NON TOCI</i> |
| <i>faible</i>           | 61%         | 27%             | 80%         | 61%             | 78%         | 46%             |
| <i>moyenne</i>          | 20%         | 43%             | 12%         | 35%             | 16%         | 39%             |
| <i>forte</i>            | 18%         | 28%             | 7%          | 4%              | 5%          | 15%             |

#### IV. Tolérance du Tocilizumab

Une assez bonne tolérance clinicobiologique a été rapportée chez les patients inclus dans l'étude: 4 infections ( une infection urinaire , deux infections non spécifiques et une infection O14RL) ont été enregistrées à M6 et une infection non spécifique à M12.

En outre, 4 patients ont présenté une neutropénie sous TCZ, un patient a reporté une réaction à la perfusion à 6 mois et une hypercholestérolémie a été retrouvée chez 14 patients soit 26%. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté (Tableau 4).

**Tableau 4: Tolérance du tocilizumab à 6 et 12 mois**

|                      | M0  | M6  | M12                        |
|----------------------|---|---|----------------------------|
| Réactions cutanées   | 0   | 1   | 0                          |
| Neutropénie          | 1   | 2   | 1                          |
| Infections           | 1 infection respiratoire<br>1 infection urinaire<br>1 infection ORL | 2 infections non spécifiques<br>1 infection urinaire<br>1 infection ORL | 1 infection non spécifique |
| Hypercholestérolémie | 7   | 2   | 5                          |

# DISCUSSION

## I. Effacité du TCZ dans la PR

Les résultats de notre étude suggèrent une efficacité clinique du TCZ chez la majorité des patients, qui s'est traduite par une nette diminution des paramètres cliniques (RM, NAD, NAG) et biologiques (VS et CRP) et une amélioration significative du DAS28 VS ( $p=0,000$ ). Par ailleurs, le taux des patients en rémission était de 80% à 6 mois du traitement.

Nos résultats étaient similaires voire supérieurs que ceux rapportés dans la littérature: L'étude française faite par Dick et al.[8], l'étude TAMARA (Tocilizumab And DMARDs: Achievements in Rheumatoid Arthritis) [9] phase III b réalisée par l'équipe allemande ainsi que la sous analyse des résultats du registre Italien GISEA faite par Lannone et al. [7] ont rapporté un taux de rémission DAS 28 VS respectivement chez 46.2% , 53.4% et 51% des patients après 6 mois du traitement par Tocilizumab.

Dans notre étude, cette rémission DAS28 VS s'est prolongée à 12 mois du traitement avec un taux de 78%. Ce taux est nettement supérieur par rapport au taux de rémission DAS28 VS rapporté par Lannone et al. et Chopin et al. ainsi que le registre Danois DANBIO qui étaient respectivement de 52.3% , 46.5% et 58% [6,7,10].

Dans notre étude, le taux de rémission DAS28 VS était significativement plus élevé dans le groupe TCZ par rapport au groupe sous autre biologique (78% contre 46% respectivement). Nos résultats corroborent avec ceux rapportés par l'étude prospective, multicentrique et comparative ACTION. Cette étude a inclus 1 216 patients atteints de PR traités par TCZ (35 %) ou un TNFi (65 %). À la 52ème semaine de traitement, le taux de rémission DAS 28 était significativement plus élevé dans le groupe TCZ par rapport au groupe anti TNF (54,3 % contre 29,3 %, respectivement ;  $P=0,001$ ) [11,12].

Dans notre étude, le taux de rémission remarquablement élevé sous Tocilizumab peut être expliqué par le fait que les sujets inclus avaient des PR précoces dont la durée d'évolution moyenne était de 2.4+/- 1.4 ans[14]. Ce même constat a été rapporté dans l'étude SAMURAI [13]. Deux études contrôlées randomisées ont démontré une efficacité supérieure du TCZ sur la réponse clinique et la progression structurale des PR précoces naïves de MTX, suggérant que l'utilisation des inhibiteurs de l'IL-6 au tout début de la maladie peut être très efficace [12].

## **II. Tolérance du TCZ dans le traitement de la PR**

Par ailleurs, les données sur la tolérance du Tocilizumab dans la littérature sont globalement rassurantes [15]. Comme pour tout traitement biologique, le TCZ peut donner des effets secondaires, dont la majorité survient le plus souvent dans les 12 premiers mois d'utilisation [2]. Dans la méta-analyse effectuée à partir des études pivots, l'incidence des effets secondaires était d'environ 10,2/100 patient année avec la posologie de 8 mg/kg/4 semaines [16].

### **1. Risque infectieux sous TCZ**

Les infections sont les effets secondaires les plus rapportés dans la littérature( 30,8/100 patients-années) [17]. Les sites d'infection les plus fréquents étaient les poumons et les voies respiratoires (28 % des cas), ainsi que la peau et les tissus mous (26 %)[5,18]. Le risque infectieux sous TCZ semble équivalent à celui des autres biothérapies, en particulier les anti TNF [15].

Le taux d'infections graves a été de 3,9 événements/100 patients-années [17,19]. Dans l'étude STREAM, il s'agissait surtout de pneumonies (1,5 événement pour 100 patients-années), d'infections herpétiques (1,1 événement pour 100 patients-années), de bronchites (0,8 événement pour 100 patients-années) et de pyélonéphrites

(0,5 événement pour 100 patients-années) [20]. Par ailleurs, il n'y a pas de sur-risque de tuberculose ni d'infection opportuniste [1].

Quant à notre étude, une assez bonne tolérance a été rapportée : 4 infections (une infection urinaire, deux infections non spécifiques et une infection ORL) ont été enregistrées à 6 mois du traitement et une infection non spécifique à 12 mois. Aucun effet secondaire grave notamment infectieux n'a été rapporté.

## **2. Anomalies biologiques**

Des anomalies biologiques ont également été rapportées dans la littérature, notamment une diminution du nombre de neutrophiles, des taux élevés d'enzymes hépatiques et une augmentation des taux de lipides [12].

### **➤ Bilan lipidique**

Notre étude a montré une légère augmentation du taux du cholestérol chez 26% des patients sous TCZ au bout d'un an du suivi. Une élévation du taux des lipides a souvent été notée dans les études du Tocilizumab. Près de 24 % des patients recevant le TCZ dans ces essais cliniques ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total  $\geq 2,4$  g/l (cholestérol total - HDL cholestérol/HDL cholestérol), dans les 6 premières semaines de traitement [19]. Dans l'étude japonaise SAMURAI [22], le cholestérol total était élevé chez 38% des patients sous tocilizumab en monothérapie et en association aux traitements de fond classiques chez 23% dans l'étude européenne STREAM [23,24]. Dans la majorité des cas, les taux de cholestérol sont restés stables dans les limites supérieures de la normale [17]. Les complications cardio-vasculaires ont été rarement rapportées dans les essais cliniques même si les périodes d'observation étaient relativement courtes [1]. Cependant, les patients suivis pour PR sont exposés, par le caractère inflammatoire de leur maladie, à une augmentation du

risque cardio-vasculaire. Un contrôle systématique du cholestérol doit être pratiqué [17].

➤ **Bilan hépatique**

En outre, une augmentation souvent modérée des transaminases a été rapportée chez 10 à 13% des PR sous Tocilizumab de notre étude. Selon les données de la littérature, l'élévation des enzymes hépatiques est rarement (2 % des cas) supérieure à 3 fois la valeur normale et régresse rapidement à l'arrêt du traitement en moins de 2 mois [1,25]. L'association du TCZ à des médicaments potentiellement hépatotoxiques (comme le MTX) majore la fréquence de ces augmentations [1]. Les données sur la tolérance hépatique du TCZ ont manqué à notre étude ce qui constitue l'une des limites de notre travail.

➤ **Neutropénie**

Dans les essais contrôlés, la fréquence des neutropénies  $< 2\ 000$  neutrophiles/mm<sup>3</sup> sous TCZ à la dose thérapeutique de 8 mg/kg variait entre 16 et 39 % [26,27]. La plupart des neutropénies étaient légères. Cependant, une diminution du taux de neutrophiles  $< 1000$ /mm<sup>3</sup> a été rapportée (environ 10%) même si cette diminution n'était pas liée à un sur-risque d'infection [1]. Cette neutropénie semble liée à une marginalisation des neutrophiles diminuant ainsi leurs taux circulants [28,29].

### **3. Réactions à la perfusion**

Des réactions modérées et transitoires ont été rarement rapportées dans les études après la perfusion de TCZ. Des céphalées (5%) une éruption cutanée (5%) ou une fièvre (5%) ont été signalées [1]. Un seul patient dans notre étude a rapporté une réaction à la perfusion à 6 mois du traitement.

#### **4. Risque de malignité**

L'évaluation du risque de malignité à partir des données des essais cliniques est difficile en raison des effectifs limités, des périodes de suivi relativement courtes et de la sélection des patients. La consultation de la base de données des laboratoires Roche qui comprend tous les patients inclus dans les études randomisées a montré qu'il n'y avait pas eu d'excès de cancers par rapport aux groupes contrôles pour le Tocilizumab à la dose de 8 mg/kg. La base de données n'a rapporté que 4 hémopathies malignes (2 lymphomes non hodgkiniens, un lymphome hodgkinien avec des signes préexistants et une gammopathie avec, là encore, des signes préexistants)(Tableau 5) [30].

**Tableau 5: Comparaison de l'efficacité et tolérance du Tocilizumab dans notre étude**

| Etudes               | Nombre de patients | Efficacité           |                       | Tolérance  |              |                    |                    |             |
|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------|--------------|--------------------|--------------------|-------------|
|                      |                    | Rémission DAS28VS M6 | Rémission DAS28VS M12 | Infections | Dyslipidémie | Cytolyse hépatique | Réactions cutanées | Neutropénie |
| Notre étude          | 53                 | 78%                  | 80%                   | 15.0%      | 26.0%        | DM                 | 1.8%               | 7.5%        |
| Lannone et al. [7]   | 673                | 51%                  | 52.3%                 | 42.6%      | --           | 11.4%              | 9.9%               | --          |
| Dick L et al. [8]    | 51                 | 46.2%                | --                    | 44.7%      | 32.0%        | 29.0%              | 12.0%              | 12.4%       |
| Burmester et al. [9] | 265                | 53.4%                | --                    | 8.0%       | 23.0%        | --                 | --                 | 2.4%        |

par rapport aux autres études.

DM= données manquantes

### III. Forces et limites de notre étude

Notre étude présente quelques limites, principalement le nombre de données manquantes pour l'évaluation de la tolérance, ainsi que la période de suivi, fixée à 24 semaines qui nous fournit des données limitées en terme d'efficacité et d'effets indésirables potentiels au long terme.

Par ailleurs, une autre limite de notre étude est l'utilisation du DAS28 VS comme marqueur de réponse clinique. Le TCZ est un puissant anti-inflammatoire qui a la caractéristique de réduire les niveaux de protéine C-réactive (CRP) et de vitesse de sédimentation (VS) en phase aigue en raison de sa propriété d'inhiber l'IL-6 [7,17]. Cependant, un taux de rémission important sous TCZ a été maintenu jusqu'à 12 mois de suivi. Ceci ne peut être simplement expliqué par la diminution de la VS induite par l'inhibition de l'IL-6, mais montre plutôt le bon contrôle de l'activité de la maladie sous TCZ [7].

Les forces de notre étude résident dans le fait qu'elle soit multicentrique longitudinale et reflète la pratique courante d'utilisation des traitements biologiques au Maroc.

# CONCLUSION

Notre étude suggère que le TCZ est une option thérapeutique importante pour les PR vu son efficacité et sa bonne tolérance.

Cependant, compte tenu du nombre croissant d'options thérapeutiques disponibles, il est nécessaire de rechercher les facteurs prédictifs potentiels de la bonne réponse clinique au TCZ pour sélectionner le meilleur candidat [12].

Par ailleurs, des données des registres, avec des cohortes importantes et un suivi prolongé, seront utiles pour rechercher les effets indésirables au long court et déterminer si l'efficacité du TCZ dépend du nombre de biothérapies antérieures et de son association avec les CsDMARDs [31].

# RESUME

## **Introduction**

Le Tocilizumab (TCZ), anticorps monoclonal humanisé spécifique de la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde inclus dans le registre marocain des biothérapies (RBSMR).

## **Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude longitudinale, multicentrique, basée sur l'évaluation des données du registre marocain des biothérapies (RBSMR) incluant 224 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'efficacité du Tocilizumab par rapport aux autres biologiques a été évaluée à 6 mois et à 12 mois par l'échelle visuelle analogique (EVA) douleur, le bilan inflammatoire (VS et CRP), le DAS28 VS, le delta DAS28 VS. La tolérance a été évaluée par la survenue d'effets indésirables. Les variables qualitatives ont été recueillies et exprimées par leur effectif et leur pourcentage. Quant aux variables quantitatives, elles ont été décrites par leur moyenne et écart type. Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

## **Résultats**

Parmi les 224 patients suivis pour une PR sous biologiques, 53 (23%) étaient sous Tocilizumab. Il a été prescrit en première intention chez 51% des patients, en deuxième intention après une biothérapie antérieure chez 30 % des patients et prescrit en monothérapie chez 19% des patients. La PR était séropositive chez 86% des sujets sous tocilizumab et érosive chez 43%. Les valeurs du bilan inflammatoire à 6 mois et à 12

mois (VS (mmH1) ( $p= 0.001$  à M6 et M12), CRP (mg/L) ( $p= 0.000$  à M6 et M12)), ainsi que le score d'activité DAS28 VS ( $p= 0.41$  à M6 et  $p= 0.000$  M12) étaient plus bas chez les patients sous TCZ par rapport aux autres biologiques. A 6 mois et à 12 mois du traitement, une amélioration statistiquement significative du delta VS a été obtenue ( $p= 0.001$ ). Après 12 mois de traitement, 61% des patients sous Tocilizumab étaient en rémission clinicobiologique avec un DAS28 < 2.6 et un delta DAS 28 > 1.2 versus 30% pour les patients sous autres biologiques. La corticothérapie a été arrêtée chez 55% des patients sous TCZ comparé à 19% des patients sous autres biologiques. Par ailleurs, une assez bonne tolérance clinicobiologique a été rapportée : 4 infections (une infection urinaire, deux infections non spécifiques et une infection ORL) ont été enregistrées à 6 mois du traitement et une infection non spécifique à 12 mois. En outre, 4 patients ont présenté une neutropénie sous Tocilizumab, un patient a présenté une réaction à la perfusion à 6 mois et une hypercholestérolémie a été retrouvée chez 14 patients soit 26%. Aucun effet secondaire grave n'a été noté.

### **Conclusion**

Notre étude suggère que le TCZ représente une alternative thérapeutique de choix au vu de son efficacité et sa bonne tolérance chez nos patients marocains atteints de polyarthrite rhumatoïde.

## REFERENCES

- [1]. <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1580-le-tocilizumab-dans-la-polyarthrite-rhumatoide>.
- [2]. N Akasbi, A Mounir, F Omboumahou Bakale Tocilizumab: Efficacy and Tolerance in Rheumatoid Arthritis in Current Practice. *Int J Med Surg* 2019;6:5p
- [3]. Shetty A, Hanson R, Korsten P et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:349-642.
- [4]. Schinnerling K, Aguilón JC, Catalán D The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology* 2017;189(1):12-20.
- [5]. A Majjad, M Bensaoud, A Mounach Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde naïve aux traitements biologiques : efficacité et tolérance (étude observationnelle de 6 mois) *Rev Mar Rhum* 2018 ;44:41-5.
- [6]. Chopin C, Pauvele L, Jaulerry S et al. Efficacité, maintien thérapeutique et motifs d'arrêt du tocilizumab (TCZ) : étude monocentrique et rétrospective chez 88 patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) au CHU de Reims. *Thérapie* 2018 ;73(3) :231-236.
- [7]. Lannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics register GISEA. *Clinical Rheumatology* 2017;37(2):315-321.
- [8]. Dick L, Pueyo L, Bisson-Vaivre A, Varin et al. Tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde : quels patients traiter pour quels effets indésirables? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ;49(2):e138-e139.
- [9]. Burmester G.R, Feist E, Kellner H et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA).

Annals of the Rheumatic Diseases 2010;70(5):755–759.

- [10]. Leffers H.C, Ostergaard M, Grintborg B et al Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Annals of the Rheumatic Diseases 2011 ;70(7) :1216–1222.
- [11]. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-tumor necrosis factor or tocilizumab therapy as first biologic agent in a global comparative observational Study. Arthritis Care Res 2017;69(10):1484–1494.
- [12]. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. Drug Design, Development and Therapy 2018;(13):57–70.
- [13]. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). Modern Rheumatology 2010;21(2):122–133.
- [14]. Kalliolias GD, Liossis SN The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:349–59.
- [15]. Harifi G, Chatelus E, Sordet C De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. Revue Du Rhumatisme 2010;77:S32–S40.
- [16]. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. J Rheumatol 2013;40:768–80.

- [17]. Kaneko A Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2013;4(1):15–21.
- [18]. Scott L.J Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77(17): 1865–1879.
- [19]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>.
- [20]. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580–4.
- [21]. Smolen J, Beaulieu AD, Dirranian A, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase III clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008;58:S784.
- [22]. [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2013/F11\\_ASSOCIATIONS\\_MEDICAMENTEUSES\\_TOCILIZUMAB.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2013/F11_ASSOCIATIONS_MEDICAMENTEUSES_TOCILIZUMAB.pdf)
- [23]. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66(9):1162–1167.
- [24]. Belaziz F, Nassar K, Rachidi W et al Anti-IL6 dans la polyarthrite rhumatoïde : à propos de 10 cas. *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:A266.
- [25]. An MM, Zou Z, Shen H et al The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:49–59.

- [26]. 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.
- [27]. 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.
- [28]. Omata Y, Nakamura I, Matsui T et al. Neutropenia induced by anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):582.
- [29]. Shovman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunologic Research* 2014;61(1-2):164-168.
- [30]. Van Vollenhoven R, Siri D, Furie R et al. Long-term safety and tolerability of tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and mean treatment duration of 2.4 years. *Arthritis Rheum* 2009;60:S731.
- [31]. Cinquetti G, Sordet C, Chatelus E et al. Efficacité et tolérance du tocilizumab en pratique quotidienne chez 26 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31:S343-S344.

# ANNEXES

**Annexe 1 :**

**Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde Critères ACR 1987**

Les critères ACR (American College of Rheumatology) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent:

Des critères cliniques:

- Une raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure.
- Une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles (IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles, MCP).
- Une arthrite touchant la main (site articulaire concerné les poignets, les MCP et les IPP).
- Une arthrite symétrique. Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois. Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

Un critère biologique:

- La présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.

Un critère radiologique:

- La présence de lésions typiques sur les radiographies des mains et poignets, ou des avant-pieds: érosions osseuses, déminéralisation en bande.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

**Critères ACR/EULAR 2010**

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en

l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

## Effacité et tolérance du Tocilizumab chez les patients atteints de PR : données du registre marocain des biothérapies (RBSMR)

---

Ces critères sont utilisés :

- Pour déterminer les patients nécessitant un traitement par Méthotrexate (score permettant la classification en PR) devant un rhumatisme inflammatoire
- Afin d'instaurer ce traitement en urgence dans la fenêtre d'opportunité thérapeutique (les traitements sont + efficaces au stade initial de la maladie)
- Le diagnostic de PR est posé si le score est  $\geq 6$ .

| Paramètre   | Nombre de points      |
|---|-----------------------|
| Atteinte articulaire :<br>- 1 grosse articulation<br>- 2-10 grosses articulations<br>- 1-3 petites articulations<br>- 4-10 petites articulations<br>- >10 petites articulations | 0<br>1<br>2<br>3<br>5 |
| Sérologie :<br><br>- FR ET Ac anti CCP<br>- FR OU Ac anti CCP faible (< 3N)<br>- FR OU Ac anti CCP élevé (> 3N)   | 0<br>2<br>3           |
| Durée :<br>Inférieure à 6 semaines<br>Supérieure à 6 semaines   | 0<br>1                |
| Biologie :<br>- CRP ET VS normales<br>- CRP OU VS anormale  | 0<br>1                |

[Annexe 2 :](#)

DAS

(Disease Activity Score)

Le DAS 44 (Disease Activity Score) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie.

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS. C'est le plus utilisé actuellement. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 MCP, 8 IPP des mains, 2 interphalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

Le calcul du DAS 28, se fait selon la formule suivante:  $DAS\ 28 = [0,56 \sqrt{TJC}] + [0,28 \sqrt{SJC}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}]$ .

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:

- PR de faible niveau d'activité:  $DAS\ 28 \leq 3,2$ .
- PR active:  $DAS\ 28 > 3,2$ .
- PR modérément active:  $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$ .
- PR très active  $> 5,1$ .