

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN

Année 2013

N°

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et
des collectivités tenant lieu de

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

DICK Lucie

Née le 20 décembre 1986 au Havre (76)

Présentée et soutenue publiquement le 1er juillet 2013

**FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE ET DONNEES DE
TOLERANCE DU TOCILIZUMAB AU COURS DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

Président du jury :

Dr Rémi VARIN, Pharmacien, MCU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du jury :

Dr Vincent GOEB, Médecin, PH, Service de Rhumatologie, CHU Amiens

Dr Régine DELPLANQUE, Pharmacien, PH, Groupe Hospitalier du Havre

Dr Olivier BOURDON, Pharmacien, MCU-PH, CHU Robert Debré, Paris

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT -
M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E.
COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P.
FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B.
HILLEMANT - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.
LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER -
J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.
MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M.
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme
SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF -
J. TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C.
WINCKLER - L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Épidémiologie. économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stefan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie

M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et Traumatologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato-vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Éric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. Éric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat - Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Éric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie

M. Joël LADNER	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Élisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB la santé	Législation pharmaceutique et économie de
Mme Élisabeth CHOSSON (Délégation)	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Éric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roselyne DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)

Mme Najla **GHARBI**

Mlle Marie-Laure **GROULT**

M. Hervé **HUE**

Mme Laetitia **LE GOFF**

Mme Hong **LU**

Mme Sabine **MENAGER**

Mme Christelle **MONTEIL**

M. Paul **MULDER**

M. Mohamed **SKIBA**

Mme Malika **SKIBA**

Mme Christine **THARASSE**

M. Rémi **VARIN** (MCU-PH)

M. Frédéric **ZIEGLER**

Parasitologie

Chimie analytique

Botanique

Biophysique et Mathématiques

Parasitologie Immunologie

Biologie

Chimie organique

Toxicologie

Sciences du médicament

Pharmacie Galénique

Pharmacie Galénique

Chimie thérapeutique

Pharmacie Hospitalière

Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elisabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**

Chimie Analytique

Mlle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**CB - Centre HENRI BECQUEREL**
Rouvray

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Économie de la Santé
Mlle Élisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL CARON	Microbiologie
Mme Élisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO- APPARTENANT

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie informatique

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

REMERCIEMENTS

A Mr le Docteur Vincent Goëb,

Pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail et de m'avoir confié cette étude qui m'a beaucoup intéressée,

Pour ton accueil, ta gentillesse et ta disponibilité,

Trouve ici mes plus grands remerciements et mon entière reconnaissance.

A Mr le Docteur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,

Veillez trouver mes meilleurs remerciements.

A Mme le Docteur Régine Delplanque,

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse,

Pour vos encouragements et votre soutien durant cette dernière année d'internat,

Veillez trouver ici ma plus grande reconnaissance.

A Mr le Docteur Olivier Bourdon,

Pour vous être rendu disponible afin de juger ce travail,

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Mr le Docteur Laurent Pueyo,

Pour avoir toujours accepté de m'aider dans l'analyse statistique de cette étude,

Pour ta gentillesse, ta patience et ta disponibilité,

Trouve ici mes plus vifs remerciements et ma profonde reconnaissance.

A ma famille,

Que je remercie de m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mon cursus,

A mon petit frère qui m'a apporté de précieux conseils pour ce travail.

A mes amis,

Pour les moments d'entraide et de joie passés ensemble et les futurs à venir.

A Yann,

Qui a toujours été présent depuis le début de mon cursus,

Pour son soutien et son affection sans faille.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	14
TABLE DES MATIERES	15
ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	20
PARTIE I : GENERALITES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	21
I. La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	22
I-1. Les principales étapes de l'immunopathologie	22
I-2. Le rôle des cytokines pro-inflammatoires	24
I-3. L'interleukine-6 et la polyarthrite rhumatoïde	29
I-3-1. La Biologie cellulaire	29
I-3-2. Le rôle de l'IL-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	31
I-3-2-a. Les effets locaux	31
I-3-2-b. Les manifestations systémiques	34
II. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	35
II-1. La polyarthrite rhumatoïde débutante	36
II-1-1. Les aspects cliniques	37
II-1-2. Les aspects biologiques.....	38
II-1-2-1. Le syndrome inflammatoire.....	38
II-1-2-2. Les auto-anticorps.....	39
II-1-2-3. L'examen du liquide synovial	40
II-1-3. Les aspects à l'imagerie	40
II-2. La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	40
II-2-1-1. Les aspects cliniques	41
II-2-1-2. Les aspects radiographiques	43
II-2-2. Les manifestations extra-articulaires	44
III. Les traitements médicamenteux actuels de la polyarthrite rhumatoïde	45
III-1. Les objectifs thérapeutiques.....	45
III-2. Les principales molécules disponibles.....	46
III-2-1. Les traitements symptomatiques	46
III-2-1-1. Les antalgiques.....	46
III-2-1-2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	47
III-2-1-3. Les glucocorticoïdes.....	48
III-2-2. Les traitements de fond.....	49
III-2-2-1. Les traitements de fond conventionnels	50
III-2-2-1-a. Le méthotrexate.....	50
III-2-2-1-b. Le léflunomide	52
III-2-2-1-c. La sulfasalazine	53
III-2-2-2. Les biomédicaments.....	54
III-2-2-2-a. Les anti-TNF- α	55
III-2-2-2-b. L'anakinra	58
III-2-2-2-c. Le rituximab	59
III-2-2-2-d. L'abatacept.....	60
III-3. Les stratégies thérapeutiques	60
IV. Le tocilizumab.....	62
IV-1. Les caractéristiques du produit	62
IV-1-1. Modalités de prescription et de délivrance.....	62

IV-1-2. Formes pharmaceutiques	63
IV-1-3. Structure moléculaire et mécanisme d'action	63
IV-1-4. Indications et place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde ..	64
IV-1-5. Posologie et mode d'administration	65
IV-1-6. Pharmacocinétique	66
IV-1-7. Tolérance et effets indésirables	66
IV-1-8. Interactions médicamenteuses	68
IV-1-9. Grossesse et allaitement	69
IV-1-10. Bilan pré-thérapeutique	69
IV-1-11. Suivi thérapeutique	70
IV-2. Les principaux essais cliniques sur le TCZ au cours de la polyarthrite rhumatoïde ..	71
IV-2-1. Les principaux critères de jugement	71
IV-2-2. L'efficacité du tocilizumab	74
IV-2-3. Conclusion	77
PARTIE II : IDENTIFICATION DE FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE ET	
DONNEES DE TOLERANCE	79
I. Objectifs	80
II. Patients & méthodes	81
II-1. Patients	81
II-2. Méthodes	81
II-2-1. Données démographiques	82
II-2-2. Données cliniques	82
II-2-3. Données biologiques	83
II-2-4. Evaluation de l'efficacité	83
II-2-5. Evaluation de la tolérance	84
II-2-6. Tests statistiques	85
III. Résultats	86
III-1. Description de la population étudiée	86
III-1-1. Données démographiques	86
III-1-2. Traitements associés (DMARDs, corticothérapie)	88
III-1-3. Traitements de fond antérieurs (DMARDs, biomédicaments)	88
III-2. Réponse clinique et biologique au tocilizumab	88
III-2-1. Evaluation clinique et biologique avant la première perfusion (J0)	88
III-2-2. Evaluation de la réponse clinique et biologique après 1, 3 et 6 mois de traitement	89
III-3. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au TCZ à 6 mois de traitement	95
III-3-1. Comparaison des variables à J0 entre les patients en rémission à M6 <i>versus</i> les	
autres patients	95
III-3-2. Comparaison des variables à J0 entre les patients bons répondeurs EULAR à M6	
<i>versus</i> les autres patients	98
III-3-3. Comparaison des variables à J0 entre les patients en rémission ou en LAD à M6	
<i>versus</i> les autres patients	100
III-4. Tolérance	102
IV. DISCUSSION	105
CONCLUSION	112
ANNEXE	113
BIBLIOGRAPHIE	115
RESUME	128

ABREVIATIONS

- ACPA**: Anticorps anti-peptides citrullinés
- ACR** : *American College of Rheumatology*
- ACTH** : *Adreno-Corticotropic Hormone*
- ADCC** : Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante
- AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
- AJIp** : Arthrite Juvénile Idiopathique polyarticulaire
- AJIs** : Arthrite Juvénile Idiopathique systémique
- ALAT** : Alanine Amino Transférase
- ASAT** : Aspartate Amino Transférase
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- CAM** : *Cell Adhesion Molecule*
- CDAI** : *Clinical Disease Activity Index*
- CDC** : Cytotoxicité Dépendant du Complément
- CMV** : Cytomégalovirus
- COX** : Cyclo-Oxygénase
- CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- CRI** : Club Rhumatismes et Inflammations
- CRP** : *Protéine C-Réactive*
- CTLA4** : antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T
- DAS** : *Disease Activity Score*
- DHFR** : Dihydrofolate Réductase
- DMARD**: *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*
- EBV**: Virus d'Epstein-Barr
- EULAR** : *European League Against Rheumatism*

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

Gp: Glycoprotéine

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL: *High Density Lipoprotein*

HIV: *Human immunodeficiency virus*

HLA: *Human Leucocyte Antigen*

HSV : *Herpes simplex virus*

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IFN: Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

IM : Intramusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPD : Inter-Phalangienne Distale

IPP : Inter-Phalangienne Proximale

kDa : KiloDalton

LB : Lymphocyte B

LDA : *Low disease activity*

LDL : *Low Density Lipoprotein*

LPS : lipopolysaccharide

LSN : Limite Supérieure Normale

LT : Lymphocyte T

MCP : Métacarpo-Phalangienne

MCP-1: Monocyte chemoattractant-1

MMP : Métalloprotéase

MRA : *Myeloma Receptor Antagonist*

MTP : Métatarso-Phalangienne

MTX : Méthotrexate

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPG : Ostéoprogétérine

PG : Prostaglandine

PIAS-3: *Protein Inhibitors of Activated STATs*

PNN: Polynucléaire Neutrophile

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B*

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

SDAI: *Simplified Disease Activity Index*

SFR : Société Française de Rhumatologie

SMR : Service Médical Rendu

SOCS: *Suppressor of Cytokine Signaling*

TCZ : Tocilizumab

TIMP: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte et touche près de 300 000 personnes en France, soit entre 0,3 et 0,8% de la population avec un âge moyen de 50 ans et une nette prédominance féminine [1]. Elle est caractérisée par une inflammation chronique de la membrane synoviale, qui est le siège de phénomènes immunologiques complexes aboutissant à la formation du pannus synovial puis à la destruction ostéocartilagineuse. La PR constitue un réel problème de santé publique, notamment en raison de l'invalidité qu'elle peut entraîner.

La prise en charge de la PR s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause dans la PR a permis le développement de nouvelles thérapeutiques biologiques ciblées spécifiquement sur certains médiateurs de l'immunité : les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1), les lymphocytes B et les lymphocytes T. L'arsenal thérapeutique de la PR s'est récemment enrichi d'un nouveau biomédicament, le tocilizumab (RoActemra®). Il s'agit du premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 6. Ainsi, le rhumatologue dispose actuellement de plusieurs immunothérapies ciblées aux modes d'action variés qui ont toutes prouvé leur efficacité sur les signes et symptômes de la maladie, voire sur la prévention de l'atteinte structurale. Le choix de la molécule la plus adaptée au patient est d'autant plus difficile que plusieurs de ces biomédicaments peuvent être prescrits en seconde intention après échec ou intolérance du méthotrexate.

Notre étude observationnelle et multicentrique a pour principal objectif d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au tocilizumab (TCZ) à 6 mois de traitement au cours de la PR. L'identification d'un profil de patients répondeurs au TCZ pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers le TCZ pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autre part de diminuer le risque d'échec du TCZ chez les autres patients pour lesquels sera préférée alors un autre biomédicament que le TCZ. Les effets indésirables potentiellement graves et le coût élevé du TCZ rendent l'enjeu d'autant plus important. Ce travail vise également à évaluer dans la « vraie vie » l'efficacité et la tolérance du TCZ dans une population de patients atteints de PR.

PARTIE I : GENERALITES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

I. La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une affection multifactorielle relevant de facteurs hormonaux (1 homme pour 3 femmes, allaitement, post-partum), génétiques (terrain HLA DR4 dans 60% des cas et DR1 dans 30% des cas), environnementaux (germes, tabac), psychologiques (traumatisme affectif) et immunologiques [1] [2]. On peut parler de pathologie auto-immune en raison de nombreux signes d'auto-réactivité, avec la présence notamment d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) [2].

I-1. Les principales étapes de l'immunopathologie

Les mécanismes physiopathologiques sont complexes, ils impliquent de nombreux acteurs de l'immunité innée (cytokines, complément, récepteur *toll like*) et de l'immunité acquise (cellules présentatrices d'antigène, lymphocytes T et B) [1]. Ces différents facteurs contribuent au développement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire, la synovite rhumatoïde qui est responsable de la destruction ostéo-cartilagineuse.

Pour rappel, une articulation normale est composée de deux os recouverts de cartilage et délimitée par la capsule articulaire, elle-même tapissée de la membrane synoviale (figure 1). La membrane synoviale est impliquée principalement dans la trophicité de l'articulation en sécrétant du liquide synovial qui va lubrifier l'articulation. Les synoviocytes représentent le principal composant cellulaire de la couche bordante (intima) en contact avec la cavité ; ils sont de type fibroblastique principalement, ou de type macrophagique [3]. Les synoviocytes fibroblastiques ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus [3]. La couche sous-intimale (subintima), en contact avec la capsule articulaire, est très vascularisée et comporte des fibroblastes pour moitié [4]. Enfin, la couche sub-synoviale est riche en mucopolysaccharides, collagène et cellules adipeuses [4]. Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles (figure 1) reliés aux os par les tendons.

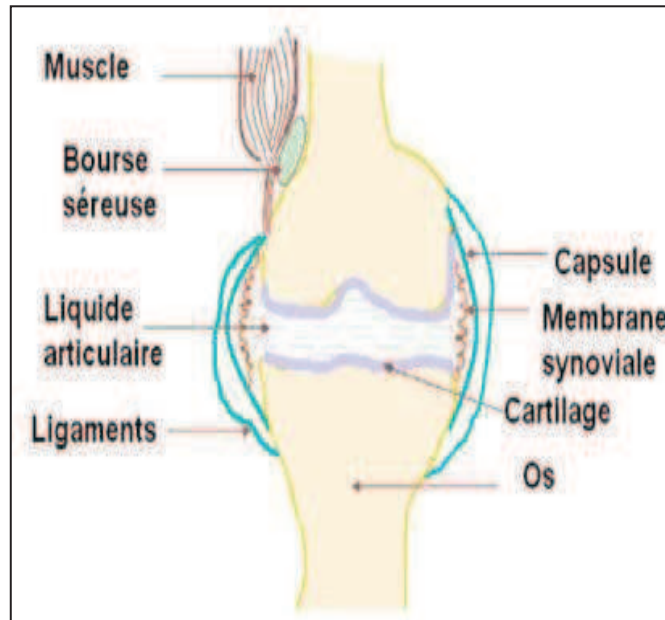


Figure 1 : schéma simplifié d'une articulation saine [5]

La synoviale rhumatoïde est caractérisée par une hyperplasie, une hypervascularisation, et un infiltrat cellulaire inflammatoire (essentiellement des lymphocytes T CD4+, lymphocytes B et monocytes-macrophages) qui joue un rôle majeur dans le déclenchement et l'entretien de la réponse immunitaire et inflammatoire [1] [2]. Parallèlement à l'épaississement inflammatoire et prolifératif de la membrane synoviale (synovite), va se constituer le pannus synovial qui est à l'origine de la destruction ostéo-articulaire (figure 2).

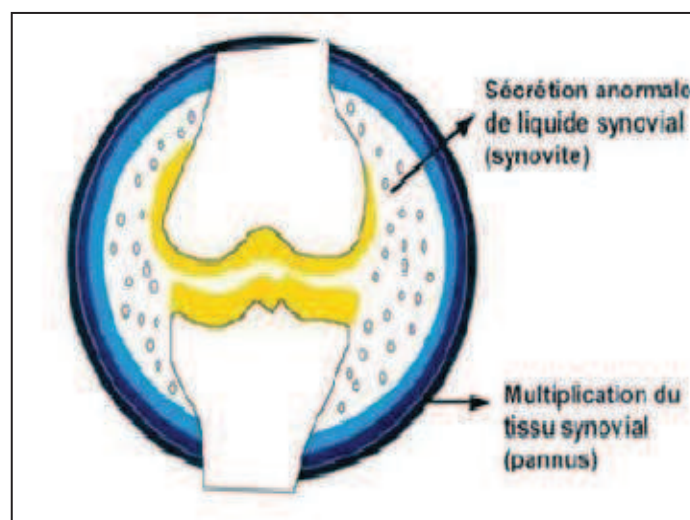


Figure 2 : schéma d'une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synovial [6]

On peut schématiquement distinguer 4 phases d'évolution de la synoviale rhumatoïde [1] :

une phase d'initiation impliquant notamment des facteurs d'environnement et l'activation du système immunitaire, une phase de recrutement et d'inflammation impliquant une néoangiogénèse, l'activation de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), conduisant notamment à un excès de cytokines à action pro-inflammatoire (TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17, l'IL-15, l'IL-18). La phase de destruction ostéo-cartilagineuse est la conséquence du pannus synovial qui résulte de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale, et de l'action des cytokines pro-inflammatoires. La phase de réparation qui a lieu parallèlement à la phase de destruction ne compense pas le processus de destruction.

Nous détaillerons le rôle des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la PR, et plus particulièrement celui de l'IL-6.

I-2. Le rôle des cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle central dans l'inflammation et dans la destruction ostéo-articulaire, qui a été confirmé devant l'efficacité des anti-cytokiniques utilisés dans la PR (anti-TNF- α , anakinra, tocilizumab). Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire produites par de très nombreux types cellulaires et qui vont agir, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques et de signaux de transduction, selon un mode endocrine (action sur les cellules ou tissus distants), paracrine (cellules proches) ou autocrine (sur la cellule productrice ou une cellule proche du même type) [7]. Il s'agit de messagers intercellulaires impliqués dans l'inflammation, la réponse immunitaire et l'hématopoïèse [7].

Dans la synoviale rhumatoïde, il existe un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire (principalement le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-15, IL-17, IL-18) sécrétées en excès principalement par les macrophages, les lymphocytes T et les synoviocytes activés, et les cytokines à action anti-inflammatoire (notamment l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13), qui sont présentes en quantité insuffisante [2] [8].

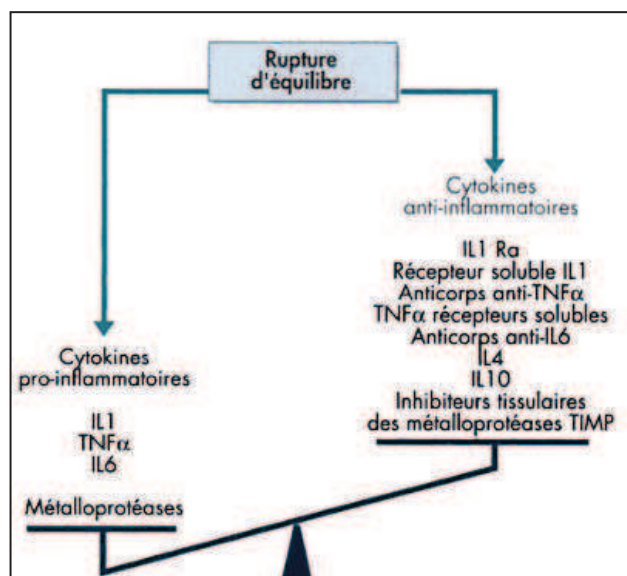


Figure 3 : déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde [8]

Les cytokines pro-inflammatoires vont agir sur la réaction inflammatoire locale et systémique en induisant la production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation ($\alpha 1$ glycoprotéine acide, $\alpha 1$ antichymotrypsine, haptoglobine, C-réactive protéine, sérum amyloïde A protéine etc...) et d'autres médiateurs de l'inflammation (prostaglandine E2, leucotriènes, radicaux libres dont le monoxyde d'azote, chémokines, molécules d'adhésion) [9]. Le TNF- α et l'IL-1 sont capables de stimuler réciproquement leur production et d'induire l'expression d'autres cytokines, comme l'IL-6 (figure 4), ce qui contribue à l'entretien du processus inflammatoire et immunitaire. A l'inverse, l'IL-6 diminue la production d'IL-1 et de TNF- α (figure 4).

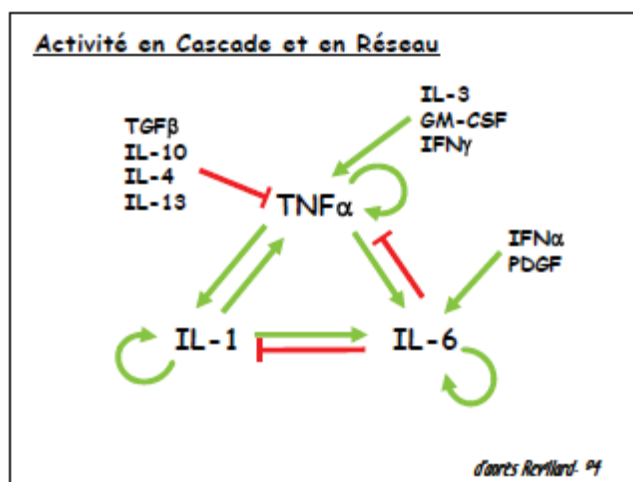


Figure 4 : cascades et régulations cytokiniques [7]

Les cytokines pro-inflammatoires amplifient l'activation et la différenciation des lymphocytes T préalablement activés par les cellules présentatrices d'antigène (principalement les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B). Sous l'effet de l'IL-1 et du TNF- α , la réponse lymphocytaire T CD4⁺ est principalement orientée vers un profil de type Th1 [1] [2] [3]. Les lymphocytes T CD4⁺ de type Th1 sont les principaux acteurs de la réponse à médiation cellulaire par la production de cytokines de type Th1 (IL-2, IFN- γ , IL-17, TNF, et TGF- β), de molécules effectrices, l'activation des lymphocytes B et des macrophages. La production de cytokines pro-inflammatoires par ces derniers est alors accrue. L'IL-6 induit une réponse lymphocytaire de type Th17 [10]. Les lymphocytes T activés jouent donc un rôle central dans l'amplification et la chronicité des lésions inflammatoires de la PR.

Les cytokines pro-inflammatoires interviennent dans l'angiogénèse qui siège dans la PR en augmentant l'expression de facteurs pro-angiogéniques produits notamment par les synoviocytes fibroblastiques, comme le VEGF [3]. La néovascularisation de la synoviale est indispensable au recrutement au site inflammatoire des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages, etc... [1]. Le TNF- α et l'IL-1 facilitent aussi la migration des cellules à travers l'endothélium vasculaire vers la synoviale en augmentant l'expression de molécules d'adhésion (ICAM 1, VCAM 1, LFA-3, VCAM-1 et E-sélectine) [3] [8]. Sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires, les synoviocytes fibroblastiques vont exprimer des molécules d'adhésion, des métalloprotéases (MMP-1 et MMP-3 notamment) et des médiateurs cytokiniques secondaires prolongeant l'inflammation [8]. Par leurs différentes activités pléiotropes, les cytokines pro-inflammatoires vont ainsi déclencher, amplifier et entretenir le processus inflammatoire.

Les cytokines pro-inflammatoires participent à la destruction ostéo-cartilagineuse en induisant la production de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la membrane synoviale, la synthèse par les synoviocytes d'enzymes protéolytiques altérant les structures cartilagineuses et osseuses, ainsi que la résorption osseuse responsable de l'ostéolyse.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'hyperplasie synoviale : la prolifération anormale des synoviocytes liée par exemple à la sous-expression de l'inhibiteur naturel de la PI-3 kinase, ou encore un défaut d'apoptose des synoviocytes lié à une mutation de la protéine p53 [3]. Les synoviocytes vont se fixer sur le cartilage grâce à certaines molécules d'adhésion et former le pannus synovial, qui tend à envahir la matrice cartilagineuse. Ce pannus comporte

des macrophages et des fibroblastes synoviaux (synoviocytes transformés), lesquels vont déterminer les lésions osseuses et cartilagineuses en proliférant et en produisant divers médiateurs [8].

Les cytokines pro-inflammatoires contribuent à la constitution de ce pannus synovial en stimulant la prolifération des macrophages et fibroblastes synoviaux [3]. Elles vont induire la synthèse par ces derniers de métalloprotéinases (gélatinases type IV, stromélysine 1), de cathépsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage et de l'os [1] [3]. Les chondrocytes (unique composante cellulaire du cartilage) sont eux aussi des acteurs de ce processus. Stimulés par les cytokines pro-inflammatoires, ils sécrètent des collagénases et des prostaglandines (PGE2) altérant les structures cartilagineuses [3] [11].

Les cytokines pro-inflammatoires vont également stimuler la résorption osseuse en activant le système RANK/RANK-L/OPG. Le RANK-Ligand (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand*) est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des ligands TNF exprimée par les cellules stromales et les cellules de la lignée ostéoblastique. Les synoviocytes, les lymphocytes T, et les cellules endothéliales ont la capacité d'exprimer le RANK-L lorsqu'elles sont stimulées [3]. La liaison de RANK-L à son récepteur membranaire RANK présent sur les pré-ostéoclastes va favoriser la différenciation des précurseurs ostéoclastiques et l'activation des ostéoclastes [2] [3], qui vont déterminer les lésions osseuses de la PR. L'expression de RANK-L est régulée par les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) [2] [3]. Une production abondante de RANK-L a été mise en évidence dans la synovite rhumatoïde alors qu'elle n'est pas présente dans le tissu synovial normal [12]. Le remodelage osseux est contrôlé par l'ostéoprotégérine (OPG), il s'agit d'un inhibiteur de la résorption osseuse sécrété par les cellules stromales/ostéoblastiques qui va agir en bloquant l'interaction entre RANK-L et RANK [3].

En sécrétant du TNF- α et de l'IL-17, les lymphocytes T CD4⁺ de type Th1 jouent également un rôle dans la différenciation et l'activation ostéoclastiques. Certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-6, l'IL-17, sont capables d'agir directement sur les ostéoclastes [8].

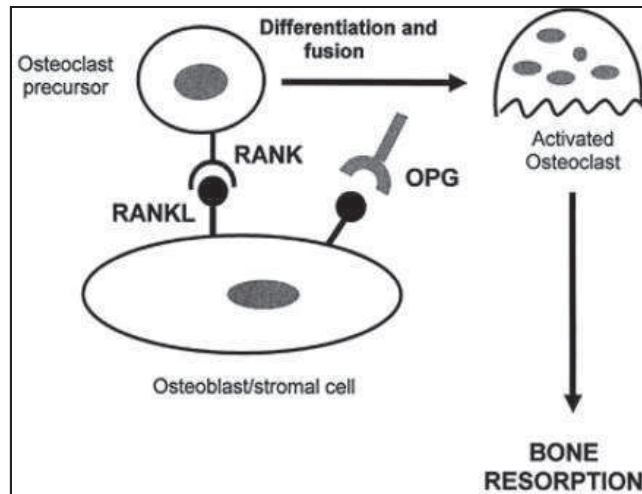


Figure 5: Le système RANK/RANK-L/OPG
(*South Med J 2004 Lippincott Williams and Wilkins*)

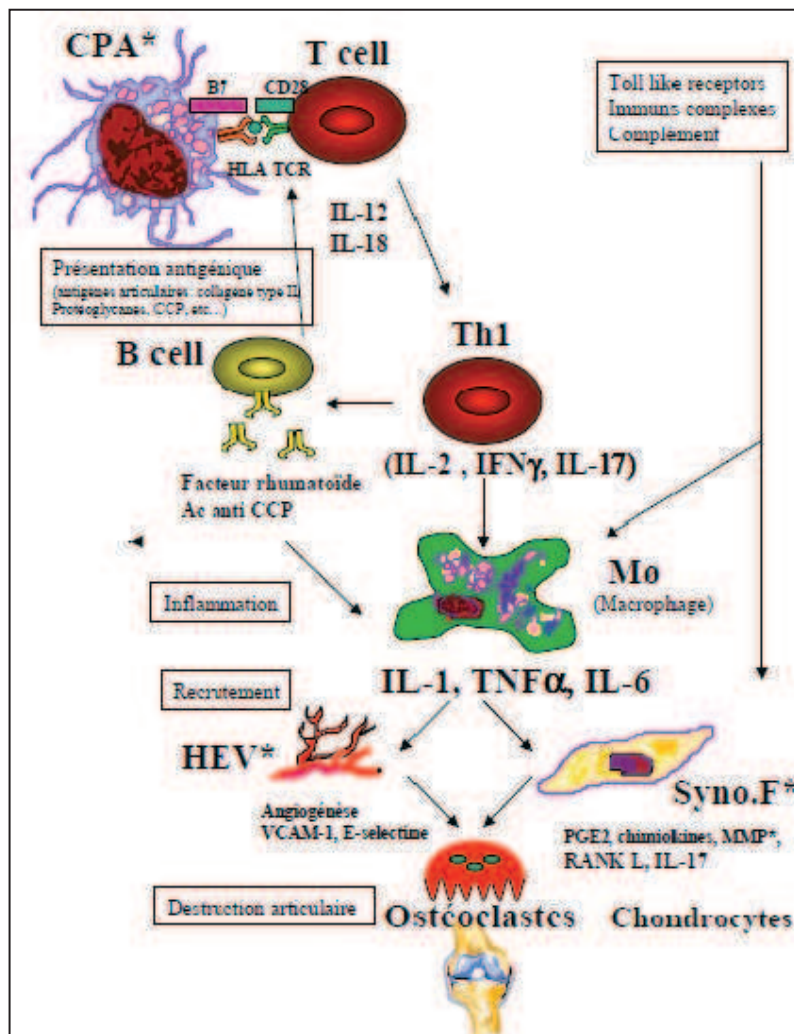


Figure 6 : les acteurs de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde [3]*CPA: cellules présentatrices d'antigènes * HEV: "high endothelial veinule" veinule post capillaire * Syno. F: Synoviocytes fibroblastiques * MMP: metalloproteinases

I-3. L'interleukine-6 et la polyarthrite rhumatoïde

L'IL-6 a été isolée au cours de travaux de recherche menés par des équipes étudiant la croissance des plasmocytomes et la production des protéines de la phase aigüe par les hépatocytes [11]. La dénomination d'IL-6 a été adoptée définitivement lors d'une conférence tenue à New York en décembre 1988 [11].

I-3-1. La Biologie cellulaire

L'IL-6 est une glycoprotéine de 26 kDa constituée de 4 chaînes α et comportant 212 acides aminés [11]. Son gène est situé sur le chromosome 7 humain (7p21) [11]. L'IL-6 est une cytokine pléiotropique produite par un grand nombre de types cellulaires différents, tels que les monocytes/macrophages, les lymphocytes T et B, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles, les fibroblastes, les chondrocytes, les adipocytes, les cellules gliales ou encore les cellules endothéliales [11] [13]. Elle exerce ses activités biologiques sur des cibles cellulaires tout aussi variées et impliquées dans de nombreuses pathologies inflammatoires et auto-immunes, dont la PR. L'IL-6 n'est pas exprimée de façon constitutive; sa production nécessite des stimuli inflammatoires tels le lipopolysaccharide (LPS), certaines cytokines (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) ou certains virus (HIV) [13]. Seuls les adipocytes sont capables de produire spontanément l'IL-6 [14].

Le récepteur à l'IL-6 (CD126 ou gp80) est un hétérodimère constitué d'une chaîne α extramembranaire N- terminal de 80 kDa spécifique de l'IL-6 (IL-6R α) associé à la gp130, une glycoprotéine transmembranaire ubiquitaire de 130 kDa responsable de la transduction intracellulaire du signal [11] [13]. L'IL-6R existe sous 2 formes, une forme membranaire et une forme soluble. Le récepteur membranaire (IL-6Rm) n'est exprimé de façon constitutive que par certaines cellules (monocytes, macrophages, hépatocytes et certains lymphocytes) [11]. Le récepteur soluble (IL-6Rs) est issu du clivage protéolytique de la forme membranaire ou de l'épissage alternatif des ARN messagers codant cette chaîne α [11]. Il est retrouvé dans de nombreux liquides biologiques, notamment dans le liquide synovial et le sérum. La gp 130 (CD130) existe également sous forme soluble (gp130s), cette dernière exerce une activité inhibitrice sur la voie de signalisation de l'IL-6 [11].

L'IL-6 transmet ainsi son signal de deux manières, par une voie de signalisation dite conventionnelle (figure 6) lors de la liaison à son récepteur membranaire ou par une voie dite "*trans-signalling*" lorsqu'elle s'associe à son récepteur soluble [11] [13]. Cette dernière voie permet à l'IL-6 d'agir sur les types cellulaires n'exprimant pas le récepteur membranaire. La voie de trans-signalisation joue donc un rôle important dans les activités de l'IL-6, notamment au niveau articulaire (les synoviocytes n'exprimant normalement pas l'IL-6Rm).

Le complexe formé entre l'IL-6 et la chaîne α du récepteur de l'IL-6 (IL-6/IL-6R α) s'associe avec la chaîne transmembranaire gp130, cette dernière va alors assurer la transduction cellulaire du signal de l'IL-6 *via* la voie JAK/STAT [11] [13]. L'association de deux hétérotrimères IL-6/IL-6R α /gp130 est nécessaire à l'induction du signal intracellulaire médiée par la gp130 (figure 6).

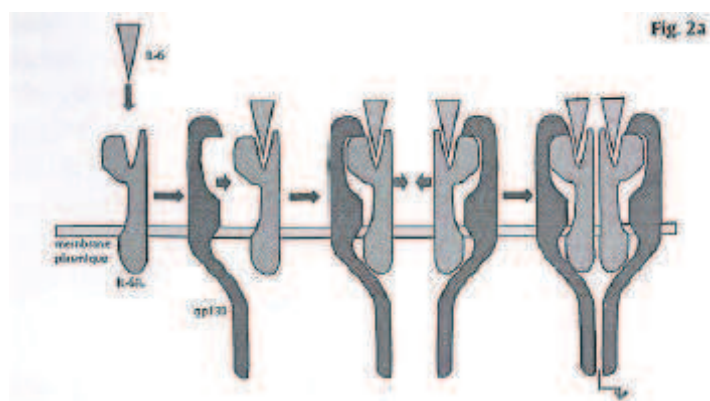


Figure 7 : voie de signalisation classique de l'IL-6 [11]

La gp130 à l'état de dimère recrute les adaptateurs de la famille des Janus Kinases (Jak1, Jak2 et Tyk2) et les facteurs de transcription STAT1 et STAT3 viennent se fixer sur la partie intracytoplasmique de la glycoprotéine [13]. Il s'ensuit une phosphorylation puis une dimérisation de STAT 1/3 permettant leur translocation dans le noyau. Les dimères de STAT1/3 se fixent alors sur des séquences d'ADN spécifiques, et vont exercer une régulation de la transcription des gènes cibles de l'IL-6 [15].

Le système de régulation négative de la voie JAK/STAT repose sur les protéines SOCS (*Suppressor of Cytokine Signaling*) et PIAS-3 (*Protein Inhibitors of Activated STATs*). Ces protéines inhibent la transduction du signal intracellulaire à différents niveaux: SOCS3 bloque la dimérisation de STAT3 en se liant à JAK, alors que PIAS3 inhibe l'interaction entre STAT3 à l'ADN en se fixant sur STAT3 [16].

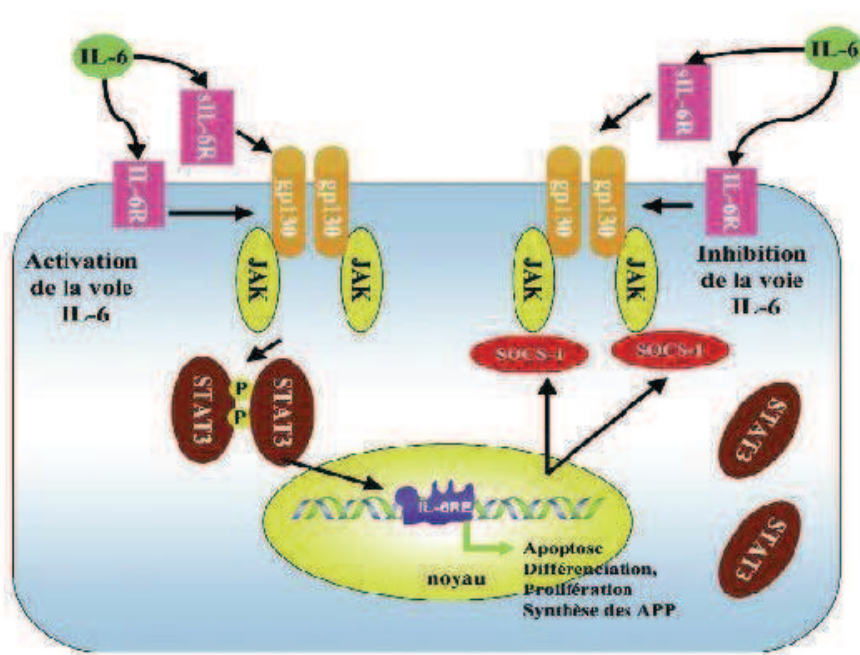


Figure 8 : Voies de signalisation intracellulaire de l'IL-6 [13]

Il existe des voies de signalisation alternatives. Par le biais de la voie des MAP kinases, l'activation de ras par les récepteurs de l'IL-6 pourrait induire le facteur de transcription C/EBP β [19]. L'IL-6 agirait également sur la voie PI3-kinase/Akt [13].

I-3-2. Le rôle de l'IL-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Les taux élevés d'IL-6 et de récepteurs solubles à l'IL-6 (sCD126) retrouvés dans le liquide synovial et le plasma des patients atteints de PR témoignent de l'implication de l'IL-6 dans la physiopathologie de la PR [20]. Par son action sur de multiples cibles cellulaires, l'IL-6 est responsable à la fois d'effets locaux majeurs au niveau des articulations, mais aussi d'effets systémiques à distance au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, le foie, la moelle osseuse ou encore le métabolisme lipidique [11].

I-3-2-a. Les effets locaux

L'IL-6 est un médiateur clé de l'inflammation aigüe et chronique de la synoviale, et de la destruction ostéo-articulaire qui siègent dans la PR. L'implication de l'IL-6 dans les phénomènes inflammatoires aigus a été découverte chez les souris IL-6 KO qui présentaient

de très faibles variations de leurs taux sériques de protéines de la phase aiguë en réponse à des stimuli inflammatoires [21] [22]. Il s'agit d'une cytokine pro et anti-inflammatoire car elle a la capacité d'une part d'induire les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et certaines cytokines inflammatoires (IL-2, l'IL-21, IL-23) avec lesquelles elle exerce une action synergique sur certaines cellules cibles, et de freiner la production de l'IL-1, du TNF- α et des chimiokines d'autre part [3].

L'IL-6 va induire le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) au site inflammatoire en activant la production par les cellules endothéliales de facteurs d'adhérence et de chémokines [23]. Il s'agit de la réponse inflammatoire aiguë locale. La cytokine va également recruter les monocytes/macrophages au sein du tissu synovial et activer leur différenciation *via* le monocyte chemoattractant-1 (MCP-1) [13]. Ces monocytes/macrophages activés libèrent à leur tour de l'IL-6 et du MCP-1 qui amplifie le recrutement de monocytes [24]. L'expression prolongée de l'IL-6 provoque aussi l'apoptose des PNN et leur phagocytose [24]. Sous l'effet de l'IL-6, les synoviocytes fibroblastiques sécrètent VEGF en grande quantité [19], à l'origine d'une néoangiogénèse qui va faciliter le recrutement des médiateurs de l'inflammation au site articulaire.

L'IL-6 est capable d'induire la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, après une pré-activation de ces derniers par l'IL-4, et de favoriser ainsi la production d'anticorps, dont le FR et les anti-CCP [11]. L'IL-6 joue un rôle clé dans la polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs vers le profil Th17, au détriment des lymphocytes T régulateurs [10].

Ainsi, l'IL-6 favorise au niveau articulaire le passage de l'inflammation aiguë dépendante des PNN à l'inflammation chronique, dont les principaux acteurs sont les monocytes-macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T. L'IL-6 joue un rôle primordial dans l'initiation et l'entretien de la réponse inflammatoire. En induisant l'activation et la différenciation des lymphocytes T et B, l'IL-6 est également impliquée dans la réponse immune de la PR.

L'IL-6 intervient dans la phase de dégradation ostéo-cartilagineuse. Le renouvellement de l'os dépend d'un équilibre entre la résorption osseuse par les ostéoclastes et la reconstruction par les ostéoblastes. Il a été montré *in vitro* que l'IL-6 déplace cet équilibre de façon directe et indirecte vers la destruction ostéo-articulaire, en induisant surtout la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes [25]. Il a été observé *in vivo* une augmentation du nombre d'ostéoclastes et de leur activité aggrécanease, ainsi qu'une diminution du nombre et de

l'activité des ostéoblastes chez les souris transgéniques pour l'IL-6 [26]. Un travail mené sur un modèle d'arthrite utilisant des souris déficientes en IL-6 (IL-6^{-/-}) ou en TNF- α (TNF- α ^{-/-}) montre un nombre d'ostéoclastes sur les prélèvements tibiaux et fémoraux significativement plus faible chez les souris IL-6^{-/-} que chez les souris TNF- α ^{-/-}, ce qui serait en faveur d'un rôle de l'IL-6 plus important que le TNF- α sur l'activation, la différenciation et la prolifération des ostéoclastes [22] [25]. L'IL-6 agit aussi de manière indirecte sur la différenciation ostéoclastique, en stimulant la sécrétion de RANK-L par les ostéoblastes et les synoviocytes, et par la synthèse de facteurs pro-ostéoclastiques telle que la prostaglandine E2 [27]. La cytokine va aussi activer la maturation des ostéoclastes par l'intermédiaire des lymphocytes Th17 qui sécrètent de l'IL-17 et du RANK-L [27]. Par ailleurs, l'IL-6 en action avec l'IL-1 va favoriser la sécrétion des métalloprotéases (MMP-1, MMP-3) et désinhibiteurs de métalloprotéases (TIMP) par les synoviocytes, ce qui module la balance MMP/TIMP au profit de la destruction ostéo-cartilagineuse [28]. Elle intervient également sur les fibroblastes synoviaux, dont elle induit la prolifération. L'IL-6 joue aussi un rôle majeur dans la formation du pannus synovial en favorisant la prolifération des synoviocytes fibroblastiques qui vont produire du VEGF [19]. L'IL-6 agit également sur la qualité du cartilage en réduisant la production de collagène de type II et d'aggrécane par les chondrocytes [28].

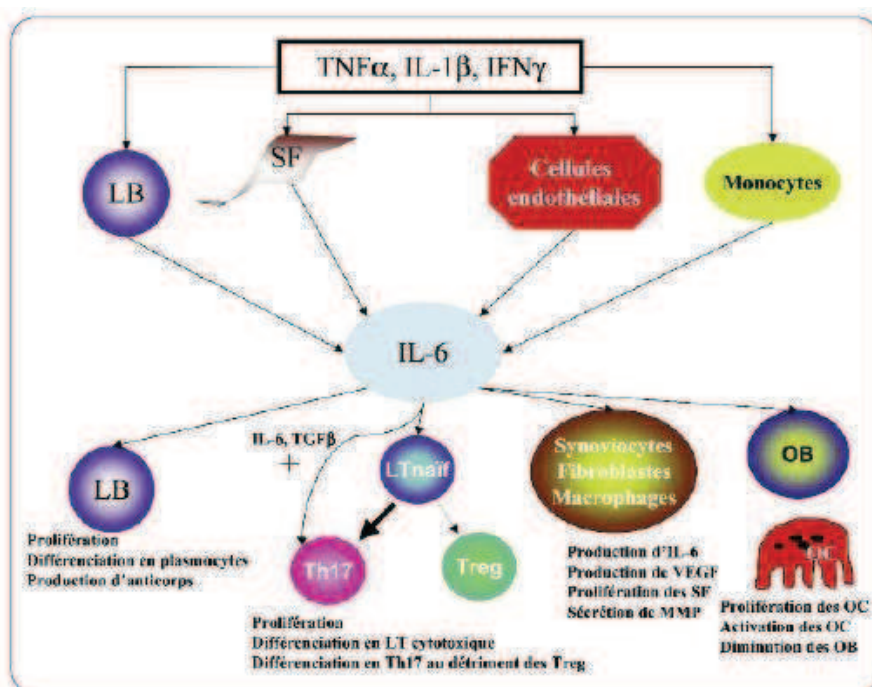


Figure 9 : Effets de l'IL-6 sur les acteurs de la PR [13]
 (SF : synoviocytes, LT : lymphocytes T, LT : lymphocytes B, LTreg : lymphocytes T régulateurs, OB : ostéoblastes, OC : ostéoclastes)

I-3-2-b. Les manifestations systémiques

La stimulation de la synthèse hépatique de protéine de la phase aigüe de l'inflammation représente la principale manifestation systémique de la PR liée à l'IL-6. Les hépatocytes stimulés vont alors augmenter la production de fibrinogène et de protéines de la phase aigüe de l'inflammation telles que la CRP, la ferritine, le sérum amyloïde A protéine, l'haptoglobine, l'alpha-1-antichymotrypsine; au détriment de la synthèse de protéines comme l'albumine, la transferrine ainsi que l'apolipoprotéine A1 [11]. La cytokine agit également sur les hépatocytes en induisant la production d'hepcidine, un peptide régulateur du métabolisme du fer [17]. Ce dernier diminue les taux sériques de fer en inhibant à la fois l'absorption intestinale du fer et le relargage du fer "recyclé" par les macrophages [18]. Une surproduction d'IL-6 peut donc également contribuer aux anémies inflammatoires que l'on retrouve fréquemment dans les PR débutantes [14].

L'IL-6 exerce une activité biologique sur les précurseurs hématopoïétiques. En synergie avec l'IL-3, elle va accroître la différenciation des progéniteurs mégacaryocytaires en plaquettes, favorisant ainsi des phénomènes de thrombocytose [11] [29].

Par son action centrale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'IL-6 induit des signes systémiques tels que la fièvre, les perturbations du sommeil et la fatigue [11]. Elle favorise la sécrétion d'ACTH puis de cortisol, ce dernier exerçant un rétrocontrôle négatif sur la production d'IL-6 [11].

Enfin, l'IL-6 intervient sur le métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase, ce qui conduit à une augmentation de la fraction LDL du cholestérol et à une diminution de la fraction HDL [18]. Elle augmente aussi la synthèse hépatique de triglycérides et la production de VLDL [30]. De par son action sur les plaquettes, l'augmentation de la CRP et l'hypercholestérolémie, l'IL-6 accélère l'athérogénèse et est donc susceptible d'augmenter le risque cardiovasculaire [18].

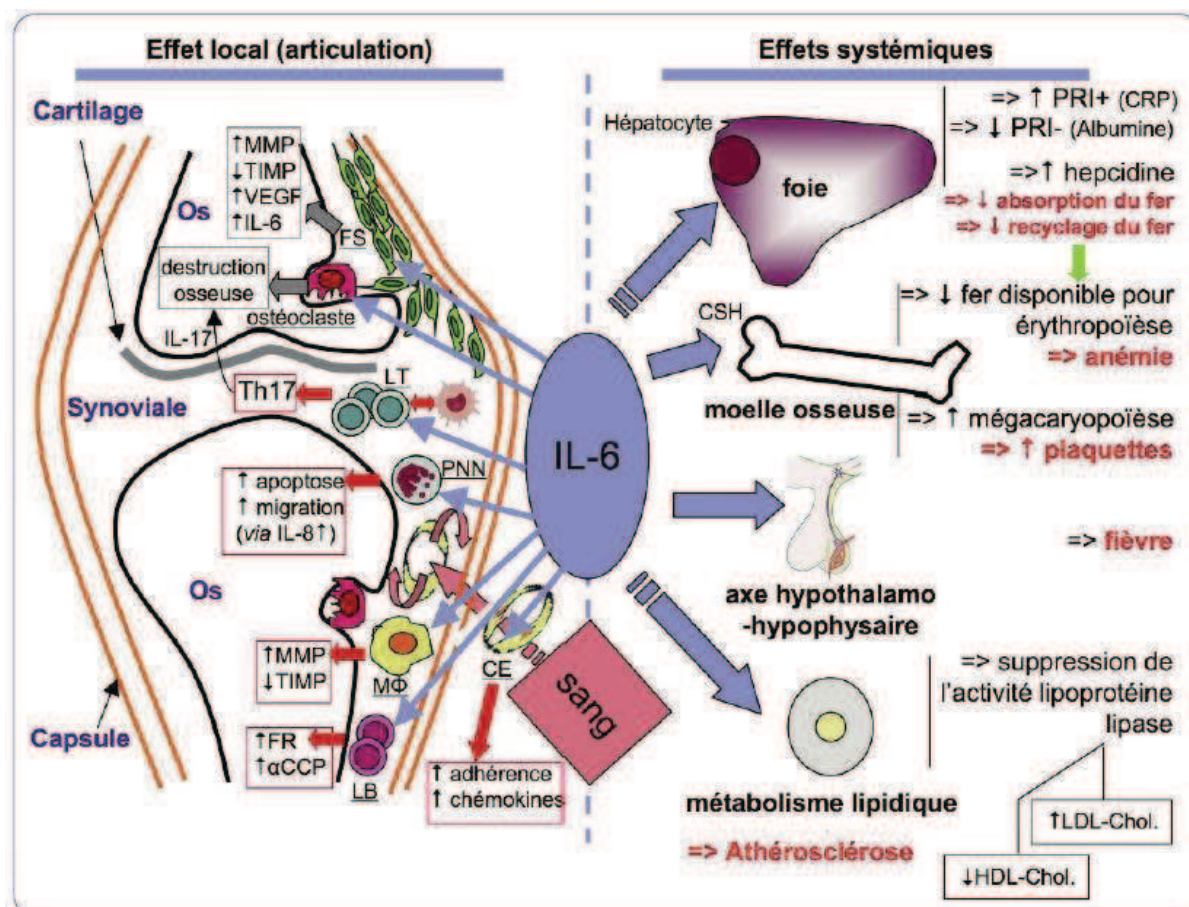


Figure 10 : Effets systémiques et locaux de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde

[31]

Dans la PR, l'IL-6 intervient comme médiateur de l'inflammation aiguë et chronique à la fois au niveau articulaire et systémique, et joue un rôle dans les mécanismes de destruction articulaire et osseuse. La nature pléiotrope de l'IL-6 fait de cette cytokine une cible de choix pour le développement de thérapies ciblées dans la PR. Le blocage de l'IL-6 au cours de la PR représente un enjeu double : diminuer les manifestations inflammatoires et les autres signes cliniques (fatigue, fièvre, etc...) de la pathologie d'une part, et prévenir ses complications osseuses d'autre part.

II. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

Le diagnostic de la PR repose sur l'association de critères cliniques, biologiques et radiologiques.

II-1. La polyarthrite rhumatoïde débutante

Le diagnostic de PR débutante doit être établi aussi précocement que possible afin de mettre rapidement en place une stratégie thérapeutique adaptée pour augmenter les chances de connaître une rémission et de réduire les dommages structuraux [32], dans l'objectif de limiter le handicap fonctionnel des patients sur le long-terme. Les bénéfices cliniques et radiologiques sont d'autant plus importants si la rémission est précoce et durable [33]. Cependant, il est difficile d'établir le diagnostic de PR débutante car il n'existe actuellement aucun «gold standard» permettant de l'affirmer. A ce stade, ce sont principalement les signes cliniques et biologiques qui orientent le diagnostic, l'imagerie étant souvent sans particularité au début [34].

Le rhumatologue pourra utiliser les nouveaux critères ACR/EULAR proposés en 2009 pour identifier les PR débutantes sans signes radiographiques (tableau 1). Un score supérieur ou égal à 6 correspond à une PR avérée.

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
> 10 articulations (dont au moins une petite)	5
Sérologie (0-3)	
FR et anti-CCP négatifs	0
FR et/ou anti-CCP faiblement positifs (1 à 3 x normale)	2
FR et/ou anti-CCP fortement positifs (> 3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale	1

Tableau 1 : Les nouveaux critères de diagnostic ACR/EULAR d'une PR débutante [1]

II-1-1. Les aspects cliniques

La PR peut débuter sous différentes formes. Il s'agit dans 70% des cas d'une oligoarthritis distale, fixe, bilatérale et relativement symétrique, d'apparition progressive qui intéresse principalement les poignets, et une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) (deuxième et troisième le plus souvent) ou interphalangiennes proximales (IPP) [34]. Les articulations interphalangiennes distales (IPD) sont habituellement épargnées au cours de la PR [34]. Les genoux ou les coudes peuvent être touchés dès le début dans certains cas [34] [8].

Dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'une polyarthrite aigüe subfébrile avec fièvre (39°C ou plus) et altération de l'état général [1]. La PR débutante peut se manifester plus rarement (10% des cas) par une atteinte rhizomélique des épaules et des hanches (généralement au delà de 60

ans), des arthralgies intermittentes d'évolution spontanément régressive en 24 à 48 heures sans séquelle, une monoarthrite du poignet ou du genou ou une ténosynovite isolée [1]. Exceptionnellement, la PR peut commencer par des signes extra-articulaires isolés (vascularites, atteintes pleuro-pulmonaires, nodules rhumatoïdes) [34] [1].

L'examen clinique doit rechercher une synovite (inflammation de la membrane synoviale) à la palpation. Au doigt, on peut noter un aspect gonflé caractéristique de « fuseau » (figure 11).



Figure 11 : Polyarthrite rhumatoïde débutante : doigts en fuseau [8]

L'examen clinique peut montrer une douleur à la compression latérale des métatarso-phalangiennes (MTP), des MCP, des IPP ou plus rarement des IPD. Les douleurs articulaires sont de rythme inflammatoire : elles prédominent la nuit (douleurs nocturnes réveillant le patient plusieurs fois la nuit) et sont maximales le matin au réveil. Ces arthralgies s'accompagnent d'un enraidissement des articulations maximum le matin au réveil, à l'origine d'un dérouillage matinal de durée variable [33].

II-1-2. Les aspects biologiques

Devant un tableau clinique évocateur de PR débutante, il est conseillé de réaliser systématiquement certaines explorations biologiques [8].

II-1-2-1. Le syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire de la PR n'est pas spécifique, il est caractérisé par une augmentation de la VS et/ou de CRP [34]. L'hémogramme est peu modifié : il existe parfois

une discrète anémie, et rarement une hyperleucocytose avec polynucléose ou une hyperplaquetose [34].

II-1-2-2. Les auto-anticorps

♦ Le facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline (Ig) de type IgM le plus souvent, dirigée contre les IgG humaines ou animales [1] [34]. Actuellement, la détection du FR par néphélométrie laser ou par la technique ELISA est plus répandue du fait d'une bonne sensibilité et d'une meilleure spécificité [34]. La présence de FR n'est pas synonyme de PR ; de même que son absence n'élimine pas le diagnostic [34]. La recherche de FR n'est positive que dans 50 à 60% des cas au début de la maladie [1] et dans 70 à 85% des cas à la phase d'état [34]. La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte en présence d'un tableau de polyarthrite, faible en son absence [34]. Il est retrouvé dans de nombreuses situations pathologiques, notamment dans les connectivites (principalement le syndrome de Gougerot-Sjögren), dans certaines infections chroniques (Leishmaniose, endocardite bactérienne, borréliose de Lyme) et des hémopathies malignes (leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes), voire chez des sujets normaux (surtout après 65 ans) [34]. En revanche, le FR possède une bonne valeur pronostique : sa présence à un taux significatif dès le début de la maladie est associée à une PR plus sévère, à tendance érosive et éventuellement accompagnée de manifestations extra-articulaires (nodules, syndrome sec, vascularites) [36].

♦ Les anticorps anti-peptides citrullinés

La recherche des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), au même titre que celle du FR, doit faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant [37] [38]. Initialement recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte, ces auto-anticorps peuvent être actuellement identifiés par la technique ELISA [39]. Les anti-CCP sont très spécifiques de la PR (de l'ordre de 95%) [1] [34] mais de sensibilité moindre (65%) [34]. La détermination associée des anti-CCP et du FR pourrait augmenter la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test [34]. Les anti-CCP présentent également un intérêt pronostique [1].

♦ **Les anticorps anti-nucléaires**

Les anticorps anti-nucléaires sont systématiquement recherchés au début de la PR, notamment pour éliminer un éventuel lupus érythémateux disséminé [34]. Ils sont retrouvés dans 15 à 30 % des PR, à un titre généralement faible [34], et peuvent être responsables de manifestations extra-articulaires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren [34]. Les anticorps anti-ADN natif sont très rares au cours de la PR [34].

II-1-2-3. L'examen du liquide synovial

L'exploration du liquide synovial est à faire chaque fois que possible. Le liquide synovial est de type inflammatoire et constitué majoritairement de polynucléaires neutrophiles [1]. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire [1]. Il est possible de retrouver du FR dans le liquide synovial mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang [34].

II-1-3. Les aspects à l'imagerie

On réalisera des radiographies des mains et poignets de face, et des pieds (face et trois quarts), ainsi qu'une radiographie du thorax (face et profil) [1]. Ces examens permettent d'éliminer d'autres diagnostics, de rechercher la présence d'éventuelles érosions des articulations des mains et des pieds (normalement rares à ce stade, elles sont un facteur de mauvais pronostic) et servent de point de référence pour la surveillance évolutive ultérieure [1]. L'échographie des mains ou des pieds et l'IRM sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR [1].

II-2. La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

La phase d'état s'installe progressivement. Elle est caractérisée par des manifestations articulaires et parfois extra-articulaires [8], divers organes peuvent être atteints. On peut parler de maladie systémique [1]. La maladie tend à s'aggraver et à s'étendre à l'occasion de poussées évolutives qui sont entrecoupées de périodes d'accalmie, voire de rémissions vraies. Si la majorité des formes sont de sévérité intermédiaire [1], certaines sont sévères d'emblée.

II-2-1. Les manifestations articulaires

II-2-1-1. Les aspects cliniques

L'atteinte des mains est la plus caractéristique et souvent inaugurale [1]. Parmi les déformations les plus classiques, la déviation cubitale des doigts en « coup de vent » (figure 12), la déformation en « col de cygne » (figure 13) touchant particulièrement l'index et le médus, ou encore la déformation en « boutonnière » sont les plus fréquentes. Le pouce est également fréquemment atteint, prenant soit un aspect caractéristique en « Z » (figure 12), soit l'aspect du pouce adductus (figure 14).



Figure 12 : Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts [39]



Figure 13 : Déformation en col de cygne [8]



Figure 14 : Déformation dite du « pouce adductus » [8]

Les poignets et les pieds sont souvent touchés [1]. On peut observer un avant-pied rond triangulaire ou plat avec des durillons plantaires (figure 15A), les orteils en griffe (figure 15B), l'halux valgus. Au niveau de l'arrière-pied, il peut s'y associer un valgus calcanéen, voire un pied valgus. Ces déformations sont très invalidantes.

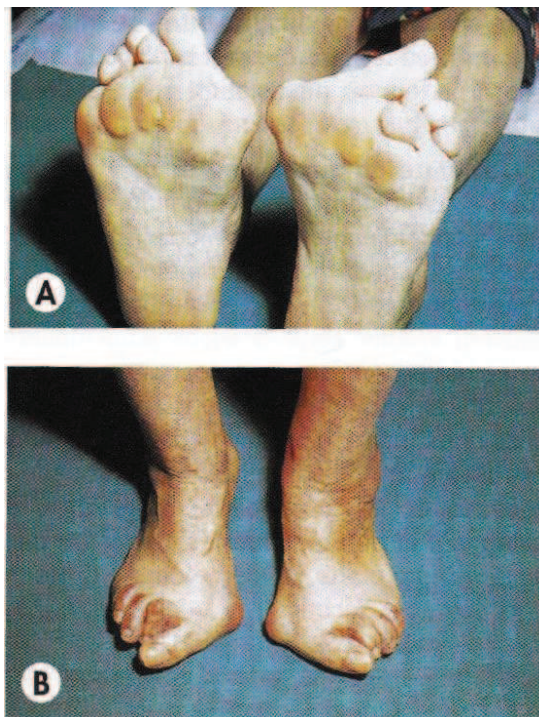


Figure 15 : Avant-pieds plats triangulaires avec durillons d'appui (A) ;
Griffe des orteils (B) [8]

Les genoux et les épaules peuvent aussi être affectés. Le rachis cervical peut également être concerné, surtout dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires [34]. Il peut s'agir d'une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne, pouvant entraîner une compression médullaire cervicale haute [1]. La coxite rhumatoïde doit être systématiquement recherchée. On la retrouve dans environ 15% des cas [1].

Les ténosynovites (inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale) sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elles vont favoriser les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses [1].

II-2-1-2. Les aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale au cours de la PR. Elle présente un intérêt diagnostique et pronostique. La radiographie permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire. Il faut donc systématiquement et régulièrement pratiquer des radiographies des mains et poignets (figure 16), des radiographies des pieds de face et trois quarts (figure 17), complétées si nécessaire de la radiographies des articulations douloureuses et/ou enflammée [1]. L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie [34]



Figure 16 : Atteintes rhumatoïdes du carpe et des doigts [1]



Figure 17 : Atteintes rhumatoïdes des avant-pieds [1]

II-2-2. Les manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Certaines localisations peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques sont surtout observées dans les polyarthrites érosives, nodulaires, fortement séropositives et anciennes. Les allèles *HLA DRB1*0401* et *404* sont souvent présents chez ces malades [8].

Parmi les principales manifestations extra-articulaires, on retrouve :

- Altération de l'état général : fébricule, asthénie et amaigrissement. Elle est rapportée dans 20 à 25 % des cas [1].
- Nodules rhumatoïdes ou nodosités sous-cutanées : ce sont des tuméfactions fermes, mobiles et indolores siégeant au niveau des avant-bras, des coudes, des doigts, des pieds ou encore des genoux. Rares au début de la maladie, ils sont observés chez 10 à 20% des patients [1].
- Adénopathies : (20 à 30%), elles sont superficielles et mobiles [1].
- Syndrome de Goujerot-Sjögren : se manifeste par un syndrome sec, touchant plus particulièrement les glandes salivaires et les glandes lacrymales à l'origine d'une xérostomie et d'une xérophtalmie. Il est retrouvé par des explorations systémiques chez 20 à 25% des patients [1].
- Vascularite rhumatoïde : rare, elle est retrouvée essentiellement au cours des PR anciennes [1]. Elle se traduit par des lésions cutanées à type de purpura, de nécroses digitales ou des orteils, d'ulcères profonds à l'emporte-pièce d'apparition brutale.

- Amylose de type secondaire AA : caractérisée par une néphropathie avec, au début, une protéinurie, puis, secondairement un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale progressive [34].

Les autres atteintes extra-articulaires peuvent se manifester au niveau cardiaque (péricardites, atteintes du myocarde, valvulopathies), pulmonaire (infections pleuro-pulmonaires, pleurésie rhumatoïde, bronchectasies), neurologique (syndromes canalaux, neuropathie par compression, juxta-articulaire, névrite), oculaire (sclérite, épisclérite) ou encore hématologique (anémie, syndrome de Felty associant PR, splénomégalie isolée et leuconéutropénie) [1].

III. Les traitements médicamenteux actuels de la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge thérapeutique de la PR a connu de véritables bouleversements au cours de ces vingt dernières années. Ces progrès sont liés notamment au développement d'outils médicamenteux plus performants rendu possible grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, ainsi qu'à la démonstration scientifique de nouveaux concepts ayant conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux.

III-1. Les objectifs thérapeutiques

Une prise en charge thérapeutique précoce est susceptible d'augmenter la probabilité d'obtenir rapidement un état de rémission et de le maintenir, de conduire à une moindre progression structurale, ainsi qu'à une réduction du handicap fonctionnel à long terme [40] [41]. L'un des premiers objectifs sera donc d'obtenir l'avis d'un rhumatologue dans les trois premiers mois afin de confirmer le diagnostic de PR, et d'instaurer dans les plus brefs délais un traitement de fond suffisamment efficace [32].

A court terme, le principal objectif de la prise en charge de la PR est l'obtention d'une rémission (DAS 28 < 2,6) précoce et durable de la maladie, ou tout au moins un faible niveau d'activité (*low disease activity*) (DAS 28 < 3,2) dans les PR anciennes [32] [42]. Il a été démontré qu'une rémission persistante empêche la progression structurale dans la grande majorité des cas, permettant ainsi de limiter le handicap fonctionnel sur le long terme [33]. A moyen terme, la prévention des érosions et des déformations articulaires constitue un enjeu majeur [32]. L'objectif à plus long terme vise à prévenir le handicap locomoteur et à réduire la

mortalité grâce à une attitude préventive vis-à-vis du risque infectieux et du risque cardiovasculaire [32] [43].

III-2. Les principales molécules disponibles

Actuellement, la prise en charge médicamenteuse de la PR repose d'une part sur les thérapeutiques à visée symptomatique (les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes) permettant de soulager les douleurs et l'inflammation de la PR; et d'autre part sur les traitements dits "de fond" susceptibles de ralentir voire de bloquer l'évolution de la maladie et qui comportent les traitements de fonds conventionnels, aussi connus sous le terme de DMARDS (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), et les biomédicaments.

Etant donné leur délai d'action, les traitements de fond sont généralement associés à un anti-inflammatoire à action immédiate (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes) et/ou à un antalgique, dans le but de soulager rapidement le patient.

III-2-1. Les traitements symptomatiques

III-2-1-1. Les antalgiques

Le traitement de la douleur occupe une place importante dans la prise en charge thérapeutique de la PR et ne doit pas être négligé. La prescription des antalgiques s'effectue selon trois paliers de l'échelle définie par l'OMS en fonction de l'intensité de la douleur (figure 20).

Le paracétamol est l'antalgique non opioïde de palier I le plus utilisé pour traiter les douleurs évaluées comme faibles à modérées. En cas de douleurs d'intensité modérée à sévère, on peut l'utiliser associé à des antalgiques opioïdes faibles de palier II dans les spécialités suivantes: Ixprim[®], Zaldiar[®] (paracétamol/tramadol), Lamaline[®] (paracétamol/opium), Paracétamol codéiné[®], Dafalgan codéiné[®] (paracétamol/codéine). Le tramadol (Contramal[®], Topalgic[®]) peut également être employé seul dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

En cas d'échec, le recours aux opioïdes forts du palier III est indiqué; les principaux utilisés étant la morphine à libération immédiate (Actiskenan[®], Sevredol[®]) et/ou prolongée (Skenan[®],

Moscontin[®]) et l'oxycodone à libération immédiate (Oxynorm[®]) et/ou prolongée (Oxycontin[®]). Ces derniers peuvent être prescrits d'emblée en cas de douleurs très intenses.

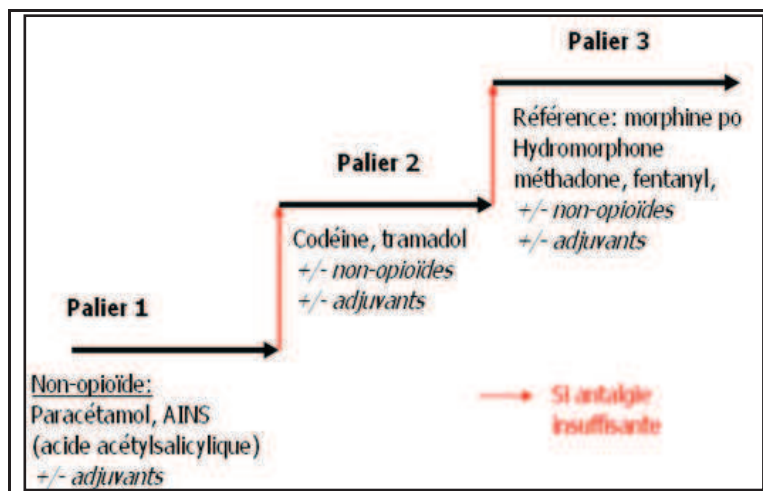


Figure 18 : Classification des antalgiques selon les paliers de l'OMS

III-2-1-2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans la PR. Ils vont inhiber la synthèse des prostaglandines, notamment par en agissant sur la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe 2 isoformes: la COX 1 et la COX 2. Les AINS classiques inhibent les 2 isoformes de la COX tandis que les AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) agissent exclusivement sur la COX 2, qui est produite secondairement à un stimulus inflammatoire.

Il existe de nombreuses familles chimiques d'AINS parmi lesquelles : l'acide acétylsalicylique ou aspirine, les dérivés propioniques (ibuprofène Advil[®], naproxène Apranax[®], kétoprofène Ketum[®] etc...), les dérivés arylacétiques tel que le diclofénac (Voltarène[®]) ou encore les coxibs comme l'étoricoxib (Arcoxia[®]) et le célécoxib (Celebrex[®]). Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. En cas d'inefficacité, il convient de changer de molécule ou de famille. Les formes à libération prolongée (kétoprofène Profenid LP[®], flurbiprofène Cebutid LP[®], indométacine Chrono-indocid[®] 75mg, diclofénac Voltarène LP[®]) sont volontiers utilisées car elles permettent de diminuer le nombre de prises quotidiennes et sont particulièrement adaptées en cas de douleurs nocturnes.

Les AINS sont généralement prescrits en première intention dès l'établissement du diagnostic de PR. Leur efficacité sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale se manifeste rapidement en quelques heures ou quelques jours. Ces médicaments n'agissent pas sur la progression clinique ni structurale de la maladie, d'où la nécessité de les utiliser en association avec un traitement de fond. L'utilisation des AINS, notamment à long terme, expose à un risque de complications non négligeable, principalement gastro-intestinales (ulcère gastro-duodéal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydro-sodée, insuffisance rénale aiguë), imposant une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons. Les coxibs possèdent une moindre toxicité gastro-intestinale mais leur emploi est limité en raison du risque cardiovasculaire accru en cas d'utilisation prolongée et de leur contre-indication chez les patients aux antécédents d'accidents cardiovasculaires [43]. La iatrogénie liée aux AINS est importante, notamment chez les sujets âgés. Leur association au méthotrexate (MTX) à des doses hebdomadaires supérieures à 20 mg est déconseillée en raison de la toxicité hématologique accrue du MTX liée à la diminution de la clairance rénale de ce dernier par les AINS [44].

III-2-1-3. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens sont des corticoïdes de synthèse dérivés du cortisol, hormone sécrétée par les corticosurrénales à partir du cholestérol. Ils sont utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, à l'origine de l'effet suspensif des glucocorticoïdes sur les symptômes de la maladie. L'intérêt de la corticothérapie dans la prévention de la destruction articulaire reste controversé. Si certaines études ne montrent aucun bénéfice structural [45], de récents travaux ont montré qu'à faible dose une corticothérapie prolongée pouvait freiner la destruction ostéo-cartilagineuse au cours des PR débutantes en association avec un traitement de fond [46] [47] [48].

La corticothérapie générale (prednisone Cortancyl[®], prednisolone Solupred[®]) peut être prescrite au cours des PR débutantes ou avérées, en association avec un traitement de fond. Dans la PR initiale, son action rapide permet de contrôler efficacement les symptômes et l'inflammation articulaire en attendant la pleine efficacité de l'effet du premier traitement de fond instauré [46].

Une corticothérapie prolongée expose à de nombreux effets indésirables: rétention hydrosodée, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, sensibilité aux infections, ulcère gastroduodénal, troubles psychiques, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, fragilité cutanée, cataracte ou encore myopathie proximale. Afin de limiter la survenue de ces effets indésirables, il est recommandé de prescrire la corticothérapie à la dose minimale efficace pendant une durée la plus courte possible. La posologie initiale est variable selon la phase de la maladie, elle est généralement de l'ordre de 0,1 à 0,15 mg/kg/jour. Le sevrage des glucocorticoïdes sera obtenu après décroissance progressive de la dose. Toute corticodépendance (nécessité de maintenir les corticoïdes à une dose de 0,1 à 0,15 mg/kg par jour) doit inciter à réévaluer la thérapeutique de fond [49]. On administre de préférence les glucocorticoïdes en une prise matinale pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol.

Les infiltrations intra-articulaires de glucocorticoïdes peuvent être proposées lorsqu'une ou deux articulations restent actives et inflammatoires malgré un traitement général globalement efficace. Il sera préféré les formes retard à durée d'action prolongée (triamcinolone Hexatrione[®] par exemple).

III-2-2. Les traitements de fond

Le traitement de fond de la PR permet de contrôler l'activité de la pathologie et de prévenir les destructions articulaires, afin de réduire le handicap fonctionnel et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les principaux objectifs sont la rémission clinique ($\text{DAS } 28 < 2,6$) stable dans le temps, ou tout au moins un faible niveau d'activité (*low disease activity*) ($\text{DAS } 28 < 3,2$), ainsi que la prévention et le contrôle de l'atteinte structurale.

Les traitements de fond de la PR sont des immunomodulateurs exerçant leur action pharmacologique à différents niveaux de la physiopathologie de la PR. Certaines molécules vont agir sur les signaux induisant la différenciation et/ou la prolifération des lymphocytes T, d'autres sur l'apoptose et/ou la survie des lymphocytes B, ou d'autres encore sur l'environnement cytokinique. Leur effet est retardé, il apparaît généralement après les 3 premiers mois de traitement. La fréquence et la sévérité des effets indésirables des traitements de fond de la PR justifient une surveillance clinique et biologique stricte et régulière.

On distingue d'une part les traitements de fond conventionnels ou DMARDs (principalement le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine), et d'autre part les biomédicaments qui sont les nouveaux traitements de fond d'origine biologique.

III-2-2-1. Les traitements de fond conventionnels

Les traitements de fond conventionnels de la PR sont désignés sous le terme de DMARD par les anglo-saxons pour "*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*". Le méthotrexate est le traitement de fond conventionnel de la PR le plus fréquemment utilisé [50]. D'autres molécules peuvent être proposées en alternative: il s'agit principalement du léflunomide (Arava[®]) et de la sulfasalazine (Salazopyrine[®]).

Nous détaillerons dans cette partie essentiellement les mécanismes d'action, indications et effets indésirables des 3 principaux DMARDs utilisés dans la PR, à savoir le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine.

III-2-2-1-a. Le méthotrexate

Le méthotrexate a représenté la première grande avancée thérapeutique dans la PR il y a plus de 25 ans. Actuellement, il constitue le traitement de référence de première intention de la PR en l'absence de contre-indication [43] [50] [52]. Le MTX est un anti-métabolite analogue de l'acide folique. En inhibant de manière compétitive l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR), il va bloquer la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à la prolifération cellulaire.

Devant une PR débutante, il est recommandé de prescrire du MTX en monothérapie par voie orale (Novatrex[®] ou Methotrexate[®]) à faible dose hebdomadaire (de 7,5 à 25 mg par semaine) en une prise unique [44]. La réponse thérapeutique est généralement obtenue après 3 à 4 mois de traitement. En cas d'insuffisance de réponse, de mauvaise observance ou d'intolérance digestive, le passage à la forme intramusculaire ou sous-cutanée voire exceptionnellement intraveineuse (Metoject[®]) est à envisager à la même dose. La supériorité de la voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée) a été démontrée comparativement à la voie orale à posologie égale, sans différence significative en matière de tolérance [53].

L'efficacité clinique du MTX a été démontrée dans plusieurs études contrôlées *versus* placebo [54] [55] sur des PR évoluant depuis plusieurs années ; son effet sur la prévention des lésions radiologiques a été mis en évidence, notamment au cours de deux travaux comparant le léflunomide au MTX [52] [56] dans des PR d'apparition plus ou moins récente. Si le MTX ne peut le plus souvent bloquer la progression des destructions radiologiques, il est capable de la

freiner chez la majorité des patients. Une rémission selon les critères de l'ACR est rapportée dans environ 10% des cas [57]. Récemment, des études dans la PR récente ont montré une efficacité clinique après un an et deux ans du même ordre que celle obtenue avec les anti-TNF- α (étanercept, infliximab, adalimumab) en monothérapie, bien que d'obtention moins rapide [58] [59].

En cas de réponse insuffisante, le MTX pourra être utilisé en association à d'autres traitements de fond. Récemment, l'association MTX/léflunomide s'est avérée significativement supérieure à la monothérapie chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX ou au léflunomide [60] [61]. Les essais actuels avec les anti-TNF- α , étanercept [62], adalimumab [63], ou infliximab [64], montrent tous une même tendance à la supériorité de l'association sur le MTX seul dans des formes majoritairement sévères de PR. Le MTX est actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques, que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec un biomédicament.

Les effets indésirables liés au MTX sont fréquents mais le plus souvent bénins. Ils sont dose-dépendants et surviennent majoritairement au cours de la première année du traitement. Pour contrecarrer cette toxicité, une supplémentation en acide folique à faible dose est recommandée lors d'un traitement par MTX. Parmi les principaux effets indésirables du MTX figurent les troubles digestifs (nausées, vomissements, dyspepsie, anorexie et parfois diarrhées) particulièrement après administration orale du MTX, une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle hypoxémiante le plus souvent, une toxicité hépatique (majoritairement des cytolyses hépatiques), une hématotoxicité (leucopénie, thrombopénie ou encore pancytopénie), un risque de complications infectieuses (bactériennes, virales, opportunistes) [44]. Concernant le rôle carcinogène du MTX, la PR traitée par MTX semble associée à une incidence de maladies de Hodgkin plus élevée comparativement à la PR non traitée par MTX [65]. Le MTX étant tératogène, une contraception efficace est indispensable chez l'homme et chez la femme pendant la durée du traitement et devra être poursuivie jusqu'à 3 mois après l'arrêt du MTX chez les femmes et 5 mois chez les hommes [44]. La survenue des effets indésirables et leur sévérité peuvent être prévenues par un bilan pré-thérapeutique et une surveillance clinique et biologique régulière au cours du traitement.

III-2-2-1-b. Le léflunomide

Le léflunomide (Arava[®]) est l'immunomodulateur le plus récent de l'arsenal thérapeutique de la PR. Dans cette pathologie, il a fait preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparables au MTX [65] et représente actuellement la meilleure alternative en cas de contre-indication ou d'intolérance à ce dernier.

Le léflunomide est une prodrogue dont le métabolite actif, le A77 1726, va se comporter comme un agent antiprolifératif en inhibant de façon compétitive et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase, une enzyme clé de la synthèse de novo des bases pyrimidiques [66]. Chez l'homme, le métabolite actif possède une longue demi-vie de l'ordre de 15 et 18 jours, ce qui implique une dose de charge initiale pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre du métabolite actif [66].

La posologie actuelle du léflunomide est de 20 mg par jour *per os* [66]. Le traitement d'attaque de 100 mg par jour pendant trois jours n'est plus recommandé en raison de la fréquence des effets indésirables sans gain d'efficacité [60]. La réponse thérapeutique est habituellement obtenue après 4 à 6 mois de traitement. L'efficacité du léflunomide a été démontrée dans plusieurs grandes études *versus* placebo [67] [68] dans le cas de PR d'apparition récente ou tardive ; elle apparaît globalement comparable à celle du MTX [51] [69] et à celle de la sulfasalazine [70]. L'effet structural du léflunomide dans la PR a également été démontré notamment au cours d'études comparatives MTX *versus* léflunomide [51] [71] [65] avec des résultats du même ordre pour les 2 molécules. Le taux de maintenance du léflunomide dans la PR à 2 ans est similaire à celui du MTX [65] et est légèrement supérieure à celui de la sulfasalazine notamment en terme de réponse ACR 20 [70].

Le léflunomide peut être associé aux autres DMARDs dont le MTX, sous réserve d'une surveillance clinique et biologique stricte et régulière [60] [72], ainsi qu'aux biomédicaments avec une efficacité et une tolérance comparables à celle du MTX [73]. Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme (près de deux années), il est impératif d'effectuer la procédure de wash-out avant de le substituer par un autre traitement de fond [66].

Parmi les principaux effets indésirables du léflunomide, on retrouve les troubles digestifs (principalement des diarrhées), une toxicité hépatique (élévation des transaminases le plus souvent modérée et réversible), des troubles cutanés (rash cutané) et des phanères (alopécie réversible), une myélotoxicité (majoritairement des leucopénies), une hypertension artérielle,

des neuropathies périphériques, ou encore des vascularites [66]. La propriété tératogène du léflunomide oblige à l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme. Une grossesse ne pourra être envisagée dans les deux ans suivant l'arrêt du traitement, à moins de réaliser une procédure de wash-out par la cholestyramine (8 g 3 fois jour pendant 11 jours) ou par du charbon activé en poudre (50 g 4 fois par jour pendant 11 jours) [66]. La fréquence et la sévérité potentielle de ces effets indésirables imposent une surveillance régulière clinique et biologique avant et pendant le traitement.

III-2-2-1-c. La sulfasalazine

La sulfasalazine (Salazopyrine[®]) ou salazosulfapyridine est un conjugué d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique (ou mésalazine) et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. D'abord connue pour son utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales, cette molécule a prouvé par la suite son efficacité dans la PR, par analogie avec son effet dans les entérocopathies inflammatoires.

Les modes d'action de la sulfasalazine, probablement multiples, sont encore mal connus. L'acide 5-aminosalicylique constitue la partie active de la molécule. L'efficacité de la sulfasalazine dans la PR est liée à des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [74]. La posologie recommandée est progressivement augmentée par paliers hebdomadaires jusque 2 à 3 g par jour [74]. Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois.

La sulfasalazine a prouvé son efficacité clinique dans la PR au cours des études *versus* placebo ainsi que lors des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide [70] [75], avec un bénéfice globalement comparable à celui du MTX et du léflunomide. Son effet sur la progression radiographique a été démontré notamment au cours d'une étude comparative avec le léflunomide [56]. Ainsi, la sulfasalazine constitue une alternative intéressante en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX. La sulfasalazine est souvent préférée au léflunomide, notamment chez les femmes en âge de procréer, car un wash-out n'est pas nécessaire en cas d'arrêt de traitement.

Les effets indésirables de la sulfasalazine sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les troubles digestifs constituent les principaux effets indésirables ; ils sont dose-dépendants, à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois accompagnée de vertiges ou de céphalées. On peut rencontrer des

troubles cutanés (prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell), des troubles hématologiques pouvant toucher les 3 lignées, des hépatites parfois graves, des pneumopathies ou encore une oligospermie [74]. Une surveillance clinique et biologique sera également nécessaire avant et pendant le traitement par sulfasalazine.

III-2-2-2. Les biomédicaments

Au cours des vingt dernières années, les avancées dans la compréhension de l'immunopathogénèse de la pathologie ont permis le développement de nouveaux traitements de fond qui ont révolutionné la prise en charge de la PR, les biomédicaments.

Ces médicaments issus de la biotechnologie vont cibler précisément et spécifiquement une molécule ou une cellule clé intervenant dans l'immunopathologie de la maladie, ce qui aboutira à une plus grande efficacité et à une toxicité moindre que les thérapies traditionnelles. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux ou de protéines de fusion dirigées contre des cibles variables pouvant être les cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6), les cellules immunitaires (lymphocytes T et lymphocytes B) ou encore les voies de costimulation (CTLA4).

Les inhibiteurs du TNF- α ont été les premiers biomédicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Depuis, de nombreux autres traitements biologiques ont vu le jour et restent à venir dans cette indication.

Plusieurs stratégies différentes ont été développées autour de l'utilisation des biomédicaments dans la PR :

■ Anti-cytokines

- Anti-TNF- α : Infliximab (Remicade[®])
 Adalimumab (Humira[®])
 Etanercept (Enbrel[®])
 Certolizumab (Cimzia[®])
 Golimumab (Simponi[®])
- Anti-IL1 : Anakinra (Kineret[®])
- Anti- récepteur de l'IL-6 : Tocilizumab (RoActemra[®])

■ Anti-lymphocytes T : Abatacept (Orencia[®])

■ Anti-lymphocytes B : Rituximab (Mabthera[®])

L'avènement des biomédicaments représente une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la PR, notamment dans les formes sévères. La toxicité et le coût élevé de ces nouvelles thérapeutiques doivent être mis en balance avec les bénéfices induits sur le handicap fonctionnel.

III-2-2-2-a. Les anti-TNF- α

Les antagonistes du TNF- α sont capables d'inhiber l'activité fonctionnelle du TNF- α , l'une des cytokines les plus impliquées dans le processus inflammatoire et les destructions ostéo-articulaires de la PR. Les trois premiers anti-TNF- α disponibles dans le traitement de la PR ont été l'infliximab (Remicade[®]), l'adalimumab (Humira[®]) et l'étanercept (Enbrel[®]). Puis se sont ajoutés à la liste le certolizumab pegol (Cimzia[®]) et enfin le golimumab (Simponi[®]) qui a obtenu l'AMM récemment en 2012.

Les thérapeutiques anti-TNF- α existantes se basent principalement sur des anticorps monoclonaux recombinants, à l'exception de l'étanercept qui est une protéine de fusion recombinante du récepteur du TNF- α couplé à un fragment d'immunoglobuline G (IgG) humaine. Ce sont des protéines recombinantes de type IgG obtenues par génie génétique dont la partie variable effectrice qui reconnaît l'antigène (Fab) est d'origine animale et la partie constante (Fc) d'origine humaine. Issus d'un même clone de lymphocyte B, ils possèdent tous la même spécification vis-à-vis d'un antigène spécifique.

Les anticorps monoclonaux peuvent être de différentes natures : murine, chimérique, humanisée ou humaine (figure 21). Ceux-ci sont définis comme suit :

- L'anticorps murin (suffixe –momab) est issu à 100% d'une lignée cellulaire de souris.
- L'anticorps chimérique (suffixe –ximab) (humain à 60%) dont les chaînes lourdes (H pour *Heavy*) et légères (L pour *Light*) sont composées de domaines constants (CH et CL) d'origine humaine et d'une partie variable (VH et VL) d'origine murine.
- L'anticorps humanisé (suffixe –zumab) (humain à 90%) correspond à la greffe des parties hypervariables (ou CDR) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline humaine. Ils sont mieux tolérés par l'organisme humain et possèdent une plus longue demi-vie.
- Et enfin, l'anticorps humain (suffixe –mumab) qui ne possède pas de fragment d'origine murine.

L'humanisation des anticorps monoclonaux permet de réduire l'immunogénicité tout en conservant l'affinité et la spécificité de l'anticorps murin.

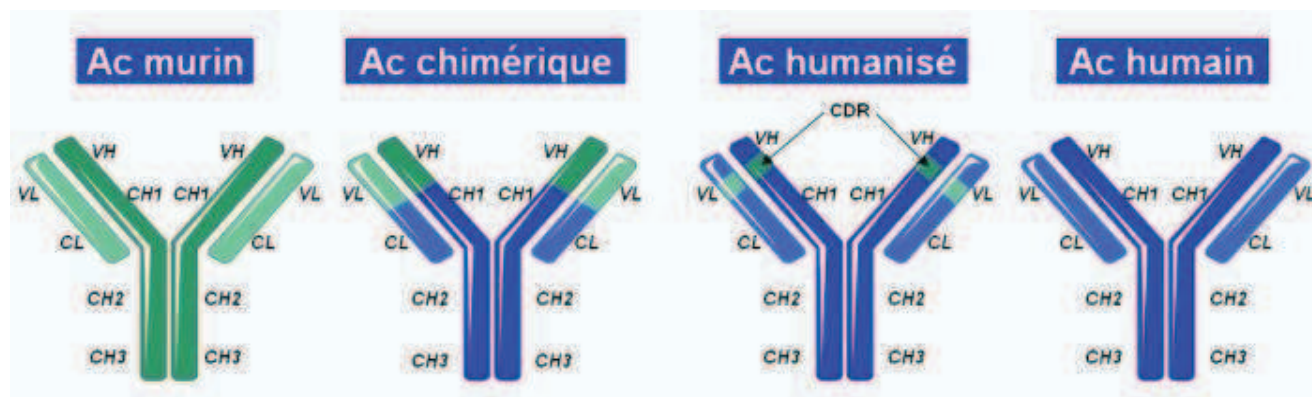


Figure 19 : Structure des différents anticorps monoclonaux recombinants [76]
(Les séquences de souris sont représentées en vert et les portions humaines en bleu)

Les anti-TNF- α vont se lier avec une grande affinité aux formes transmembranaire (mTNF- α) et/ou soluble du TNF- α , et empêcher l'interaction de la cytokine avec ses récepteurs. En se fixant sur la forme transmembranaire du TNF- α , certains anti-TNF- α comme l'infliximab vont induire l'apoptose des cellules exprimant du mTNF- α (lymphocytes T activés, monocytes/macrophages), et déclencher *via* leur portion Fc une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC) ainsi qu'une cytotoxicité dépendant du Complément (CDC). Le certolizumab (Cimzia[®]) présente la particularité d'être composé uniquement d'un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé qui a été pégylé, ce qui explique sa demi-vie prolongée. Dépourvu de région Fc, il ne possède pas les fonctions effectrices associées à cette région de l'anticorps comme la liaison au complément par exemple.

Les anti-TNF- α sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère de l'adulte, en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond conventionnels (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate. Ils pourront être prescrits d'emblée en première intention dans les formes sévères avec notamment atteinte structurale précoce. L'étanercept, l'adalimumab ou encore le certolizumab peuvent être prescrits en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. La supériorité de l'association des anti-TNF- α au MTX par rapport aux produits seuls sur les symptômes cliniques et sur la prévention des lésions structurales de la PR a été prouvée au cours des études ASPIRE pour l'infliximab [77], TEMPO pour l'étanercept [78] et PREMIER pour l'adalimumab [58]. En cas d'intolérance au

MTX, l'association avec le léflunomide est une alternative [79]. En l'absence d'étude de comparaison directe entre les anti-TNF- α , il n'y a pas de hiérarchie recommandée de leur utilisation [80]. Les taux de maintenance des différentes molécules sont comparables [81], ou à peine inférieur pour l'infliximab [82]. Selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF- α après 2 ans de traitement [83].

Molécule anti-TNF- α	Forme et dosage	Demi-vie	Mode d'administration	posologie
Infliximab (Remicade®)	poudre à diluer pour perfusion 100mg	8-9,5 jours	IV	<i>Dose initiale:</i> 5 mg/kg à S0, S2, S6 <i>Dose d'entretien:</i> 5 mg/kg toutes les 8 semaines
Etanercept (Enbrel®)	Solution injectable 25mg/0,5ml 50mg/ml 25mg/ml (forme pédiatrique, poudre et solvant pour solution injectable)	70 heures	SC	50 mg 1 fois par semaine ou 25 mg 2 fois par semaine
Adalimumab (Humira®)	Solution injectable 40mg/0,8ml	12-14 jours	SC	40 mg toutes les 2 semaines
Certolizumab (Cimzia®)	Solution injectable 200mg/ml	14 jours	SC	<i>Dose initiale:</i> 400 mg à S0, S2 et S4 (200mg x 2 le même jour) <i>Dose d'entretien:</i> 200 mg toutes les 2 semaines
Golimumab (Simponi®)	Solution injectable 50mg/0,5ml	12 +/- 3 jours	SC	50 mg tous les mois

Tableau 2 : Principales caractéristiques des anti-TNF- α

Concernant la tolérance, le risque infectieux induit par les anti-TNF- α , même s'il reste modéré, doit inciter à la plus grande vigilance car certaines infections peuvent être graves, voire mortelles. Pour tous les patients existe un risque d'infections banales multiplié par 2 et

un risque d'infections sévères (infections bactériennes, virales) évalué à 5 à 6 pour 100 patients/année (PA) [84]. L'utilisation des anti-TNF- α expose également à un risque de tuberculose, surtout chez les sujets à risque de réactivation d'une tuberculose latente (antécédent de primo-infection, tuberculose traitée avant 1970, immunodéprimés, etc...). La survenue de tuberculose est plus fréquente (2 à 4 fois) avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) qu'avec le récepteur soluble (étanercept) [85]. Ce risque a été considérablement réduit avec les recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF- α [86]. Les autres infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose) restent très rares [84].

Le risque de pathologies malignes induites par les agents anti-TNF- α a fait l'objet d'une surveillance régulière depuis les premiers essais thérapeutiques, dans de nombreux registres et méta analyses. Les données actuelles ne retrouvent pas d'augmentation du risque de tumeur solide, en dehors des carcinomes cutanés dont le risque semble accru [87] et peut-être des mélanomes [84]. Une surveillance au moins annuelle de la peau chez le dermatologue est recommandée. L'utilisation des anti-TNF- α dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide (notamment en cas de cancer présumé guéri depuis au moins 5 ans) sera discutée en fonction du rapport bénéfice/risque. Concernant le risque d'induction de lymphome par les anti-TNF- α , il est actuellement difficile de conclure formellement [88] [89].

Parmi les autres effets indésirables imputables aux anti-TNF- α figurent les réactions liées à la perfusion pour l'infliximab, les affections démyélinisantes (sclérose en plaques notamment), l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, certains effets « paradoxaux » comme le psoriasis cutané ou des poussées d'entéropathies inflammatoires, ou encore divers types de vascularites ont été décrites [80].

III-2-2-2-b. L'anakinra

L'anakinra (Kineret[®]) est une forme recombinante non glycosylée de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) indiquée dans le traitement de la PR en association avec le MTX, en cas de réponse insuffisante à ce dernier. L'interleukine-1 (IL-1) est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la PR, notamment dans l'inflammation synoviale. L'anakinra s'oppose aux effets de l'IL-1 par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI).

Actuellement, l'anakinra est approuvé comme traitement des signes cliniques et de l'atteinte structurale de la PR, mais son efficacité est moindre que celle des anti-TNF- α [90]. Etant donné son efficacité modérée et son coût proche de celui des anti-TNF- α , ce biomédicament est peu prescrit et souvent réservée en cas de contre-indication aux anti-TNF- α [91]. La demi-vie de l'anakinra est courte, variant entre 4 et 6 heures, nécessitant une administration quotidienne par voie sous-cutanée de 100 mg par jour [92].

Sa tolérance est globalement bonne, notamment sur le plan infectieux. Il peut survenir des réactions importantes au point d'injection ou des réactions allergiques transitoires [92]. Le risque oncogène paraît actuellement nul [92], mais le recul dont on dispose sur cette molécule n'est pas suffisant pour conclure.

III-2-2-2-c. Le rituximab

Le rituximab (Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui va induire une profonde déplétion des lymphocytes B circulants. La molécule CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire présente à la surface des cellules B du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature.

Il s'agit d'un biomédicament de 3^{ème} ligne du traitement de la PR utilisée, en association au méthotrexate, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF- α). Le rituximab est administré de façon séquentielle en deux perfusions IV de 1g à 14 jours d'intervalle. Un schéma « allégé » de deux perfusions de 500 mg à 14 jours d'intervalle peut être proposé [93]. Un cycle de traitement supplémentaire pourra être envisagé s'il n'a pas été mis en évidence de bénéfice thérapeutique au terme des 24 semaines suivant le cycle précédant, sous réserve d'une tolérance satisfaisante [94].

La tolérance de cures répétées à long terme est inconnue. Les réactions liées à la perfusion constituent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques (30 à 40% des cas), notamment au cours de la 1^{ère} perfusion de chaque cycle, justifiant une prémédication à base d'antipyrétique, d'antihistaminique et de glucocorticoïdes IV (100 mg de méthylprednisolone) avant les perfusions [93]. Le risque infectieux semble du même ordre que celui observé avec les autres biomédicaments. A noter cependant, que lors de retraitement au long cours, une diminution progressive du taux des immunoglobulines est fréquente et

semble être associée à la survenue d'infections sévères [95]. Le dosage des immunoglobulines et des lymphocytes B circulants, avant le début du traitement et avant chaque cycle, permet de dépister les patients présentant un risque infectieux augmenté [96].

III-2-2-2-d. L'abatacept

L'abatacept (Orencia®) ou CTLA4-Ig est une protéine de fusion recombinante composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline G1 humaine. Il s'agit d'un inhibiteur du second signal de costimulation (CD80/CD86-CD28) nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T : en se liant spécifiquement aux molécules CD80 et CD86 présentes à la surface des CPA, il va empêcher leur interaction avec le récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T. Il en résulte une diminution de la réponse lymphocytaire T.

L'abatacept, en association au méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX, ou un anti-TNF- α [97]. Ce médicament est administré en perfusion IV mensuelle à 10 mg/kg [97]. Jusqu'à présent, l'abatacept a fait preuve d'une excellente tolérance, y compris sur le plan infectieux.

III-3. Les stratégies thérapeutiques

L'expérience acquise durant ces dernières années, par l'étude de très nombreuses cohortes de patients, a permis aux sociétés savantes comme la Société Française de Rhumatologie (SFR) et à la Haute Autorité de Santé (HAS) d'élaborer des recommandations et guides thérapeutiques précis, permettant aux rhumatologues de proposer au patient une stratégie adaptée à l'activité de sa maladie, à ses comorbidités et à son mode de vie, en gardant toujours à l'esprit le rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques.

Les recommandations de bonne pratique de prise en charge initiale de la PR [98] et de prise en charge de la PR en phase d'état [99] publiées par l'HAS en 2007 sont actuellement suspendues dans l'attente d'actualisation. En 2010, L'EULAR a formulé 15 recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde afin d'établir un consensus européen pour traiter les malades, en se basant sur les preuves et sur les opinions d'experts

[41]. A ce jour, en France, tous les biomédicaments disposent de l'AMM en seconde intention après échec ou intolérance du MTX (sauf le rituximab). Des essais de comparaison directe entre les agents biologiques de la PR commencent à voir le jour. Il s'agit de l'étude ADACTA tocilizumab *versus* adalimumab en monothérapie [100]; et de l'essai AMPLE [101] qui a démontré la non-infériorité de l'abatacept par rapport à l'adalimumab, en association au MTX, après échec de ce dernier.

Il est impératif de débiter le traitement de fond le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières semaines d'évolution de la maladie pour augmenter les chances d'obtenir une rémission rapide, ainsi qu'un meilleur pronostic fonctionnel et structural à long terme.

Le schéma thérapeutique actuel consiste à prescrire en 1^{ère} intention un traitement de fond conventionnel associé à un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes).

♦ En cas de PR débutante active sans signe de sévérité:

Le MTX *per os* (Novatrex[®], Méthotrexate Bellon[®], Imeth[®]) est le traitement de 1^{ère} intention, en l'absence de contre-indication. En cas de réponse insuffisante, il est possible d'optimiser le MTX en augmentant la dose (maximum 25 mg/semaine) ou en utilisant la forme parentérale du MTX (IM ou SC). Cette dernière option est également choisie en cas d'intolérance. En cas de contre-indication du MTX, on a recours au léflunomide (20 mg/j) ou à la sulfasalazine (2 à 3 g/j).

♦ En cas de PR active sévère d'emblée:

L'existence initiale de signes de sévérité (lésions structurales radiographiques, manifestations extra-articulaires, signes généraux) peut faire envisager en première intention un traitement plus intensif tel que :

- une association de traitements de fond, par exemple une bithérapie voire une trithérapie associant MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine, avec une corticothérapie.
- un biomédicament de préférence en association avec le MTX, sans recours préalable aux DMARDS.

La corticothérapie peut être généralement prescrite dès le début en association au traitement de fond à dose minimale suffisante pour contrôler les symptômes, en attendant l'effet du traitement de fond.

IV. Le tocilizumab

Le TCZ (nom de code MRA pour Myeloma Receptor Antagonist) est le 1^{er} anticorps monoclonal humanisé inhibant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6R). Il est connu sous le nom de marque RoActemra[®] en Europe et Actemra[®] hors Europe. D'abord homologué au Japon en juin 2005 dans la maladie de Castleman, le TCZ a ensuite été approuvé dans d'autres indications au Japon incluant la PR, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs).

L'autorisation de mise sur le marché de RoActemra[®] au sein de l'Union Européenne a été délivrée par la commission européenne le 16 janvier 2009 au titre du traitement de la PR active, modérée à sévère, en monothérapie ou en association à un DMARD, chez les patients adultes ayant présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF- α). Aux Etats Unis, l'approbation de l'Actemra[®] par la Food Drug Administration dans la PR date de janvier 2010. L'AJIs évolutive chez les patients âgés de deux ans et plus fait également partie des indications de l'Actemra[®] aux Etats-Unis et au Mexique et de RoActemra[®] en France.

IV-1. Les caractéristiques du produit

Les données qui suivent sont extraites du résumé des caractéristiques du produit (RCP) [102].

IV-1-1. Modalités de prescription et de délivrance

RoActemra[®] figure sur la liste I des substances vénéneuses. Il fait partie de la réserve hospitalière et sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Une surveillance particulière est nécessaire pendant du traitement. Le TCZ est agréé aux collectivités et est inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. La dispensation de RoActemra[®] a lieu dans les pharmacies à usage intérieur.

IV-1-2. Formes pharmaceutiques

RoActemra[®] est commercialisé par les laboratoires Roche et Chugai Pharma France sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion à 20mg/ml ne nécessitant aucune reconstitution. La solution stérile est transparente à opalescente, incolore à jaune pâle et ne contient pas de conservateur. RoActemra[®] se présente sous la forme de boîtes contenant un flacon en verre (de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) disponible en 3 volumes différents : 4 ml, 10 ml et 20 ml. La formulation présente les excipients suivants : saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et de l'eau pour préparations injectables.

Les flacons de RoActemra[®] doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C et dans leur conditionnement extérieur à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés. La durée de conservation avant ouverture est de 30 mois.

Après dilution, la solution pour perfusion préparée doit être administrée immédiatement afin de respecter la stérilité de la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion diluée peut être conservée pendant maximum 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées. La stabilité physique et chimique de la solution pour perfusion diluée dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) a été démontrée à 30 °C pendant 24 heures.

IV-1-3. Structure moléculaire et mécanisme d'action

Le TCZ est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant. Le TCZ possède une structure polypeptidique de type H2L2 comprenant 2 chaînes lourdes (H) identiques liées à 2 chaînes légères (L) identiques par des ponts disulfures. Les chaînes oligosaccharidiques facilitent le transport et la fixation de l'anticorps sur ses cibles. Le poids moléculaire du RoActemra[®] est de 148 kDa [103].

Le TCZ fait partie de la classe des immunosuppresseurs. En se liant de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R), le TCZ va bloquer la fixation de la cytokine sur ses récepteurs et donc l'empêcher d'agir (figure 8). En effet, la transduction du signal médiée par l'IL-6 ne peut avoir lieu sans le complexe IL-6/IL-

6R/gp130. L'utilisation du TCZ permet ainsi d'inhiber les effets locaux et systémiques de l'IL-6 (cf partie I-3-2).

L'intérêt d'un tel antagoniste des récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 est de cibler à la fois les cellules dotées du récepteur membranaire IL-6R (hépatocytes, monocytes-macrophages, neutrophiles, LB, etc...) et les cellules dépourvues d'IL-6R mais exprimant la gp130 (chondrocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, LT, etc...) et donc capables de fixer les complexes IL-6/sIL-6R [11].

IV-1-4. Indications et place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

RoActemra[®], en association au méthotrexate, est indiqué pour le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoActemra[®] peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée » [102].

Le libellé de l'AMM européenne autorise l'utilisation du TCZ sans recours préalable à un anti-TNF- α chez les patients répondant insuffisamment ou intolérants à un traitement de fond classique tel que le MTX. Le TCZ peut donc aussi bien être prescrit comme biomédicament de 1^{ère} ligne que biomédicament de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne. Le RoActemra[®] doit être utilisé de préférence en association au MTX [41]. Son AMM prévoit son utilisation dans la PR sans prise concomitante de MTX en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX n'est pas appropriée. Le TCZ constitue ainsi une option thérapeutique intéressante chez les patients intolérants au MTX.

En cas d'échec d'un traitement de fond classique, la place du TCZ dans la hiérarchie des biomédicaments actuelles est difficile à définir en raison de la rareté des études comparatives directes et du faible recul sur son efficacité et sa tolérance à long terme. Selon une méta-analyse de comparaison indirecte [104], l'efficacité du TCZ en terme de réponse ACR20 et ACR50 serait comparable à celle des autres agents biologiques (infliximab, étanercept, adalimumab, abatacept, rituximab) dans la PR en échec aux traitements de fond classiques, mais la réponse ACR70 serait supérieure avec le TCZ. La décision de prescrire RoActemra[®]

sera fonction des contre-indications liées au terrain du patient, des souhaits du patient (modalités d'administration) et du choix du prescripteur (expérience). Par exemple, Mabthera[®] est contre indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. L'utilisation d'Orencia[®] ou de RoActemra[®] est préférable chez ce type de patient. Pour rappel, RoActemra[®] n'a pas l'AMM chez les patients naïfs de traitement de fond classique (dont le MTX).

Le service médical rendu par RoActemra[®] est important [83]. Dans le traitement de la PR active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF- α , l'amélioration du service médical rendu par RoActemra[®] est importante (niveau II), similaire à celle de l'Orencia[®] (abatacept) [83]. RoActemra[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF- α chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère ayant présenté soit une réponse insuffisante, soit une intolérance à un précédent traitement par au moins un traitement de fond, dont le MTX utilisé à posologie maximale tolérée [83].

RoActemra[®] possède également une AMM pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus [102]. Etant donné l'action pléiotropique de l'IL-6, l'utilisation du TCZ pourrait être étendue dans les prochaines années à diverses pathologies telles que la maladie de Crohn [105].

IV-1-5. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée chez l'adulte est de 8 mg/kg administrée en une fois toutes les quatre semaines [102]. La dose minimale est de 480 mg et des doses supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques.

RoActemra[®] ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. Chez les personnes de plus de 65 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Aucune recommandation posologique ne peut être proposée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique compte tenu de l'absence d'évaluation de RoActemra[®] chez ces populations de patients [102].

RoActemra[®] doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 mL à l'aide de chlorure de sodium stérile apyrogène à 0,9% en respectant les règles d'asepsie [102]. Une fois dilué, le

TCZ doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure [102]. L'administration du TCZ par voie sous-cutanée (SC) est en cours d'évaluation.

IV-1-6. Pharmacocinétique

Chez les patients atteints de PR, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 6,4 litres. La demi-vie ($t_{1/2}$) du TCZ est dépendante de la concentration [102]. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines, la demi-vie effective diminue de 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions [102]. À l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) et la Concentration minimale (Cmin) attendues ont été respectivement 2,7 fois et 6,5 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg [102].

Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du TCZ n'a été effectuée. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'insuffisance rénale légère n'a pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de TCZ. Ces dernières ne sont pas non plus affectées par l'âge, le sexe et l'origine ethnique [102].

IV-1-7. Tolérance et effets indésirables

Les infections des voies respiratoires supérieures comme les nasopharyngites, rhinites ou pneumopathies représentent les effets indésirables du TCZ les plus fréquents (fréquence $\geq 5\%$) [102]. Les infections sévères ou non contrôlées sont une contre-indication au traitement par TCZ. Il s'agit principalement de pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. La tuberculose reste rare avec 6 cas sur 10 552 patients-années de traitement par TCZ, dont 2 n'avaient pas bénéficié du dépistage [108]. Concernant les autres infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose), de rares cas ont été documentés. Quelques cas d'infections virales ont été également rapportés, liés notamment à la réactivation du virus de l'hépatite B ou des virus du groupe Herpes (HSV, VZV, EBV, etc...) [109]. Il conviendra donc d'être vigilant vis-à-vis du risque infectieux au cours d'un traitement par TCZ, ceci d'autant plus que les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à l'infection (fièvre, leucocytose, augmentation des taux de la CRP et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation) peuvent être atténués du fait de l'inhibition de

l'IL-6. Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, les vaccinations du patient devront être à jour et un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant de débiter le traitement [109].

D'autres effets indésirables se sont démarqués au cours des études contrôlées ; il s'agit principalement de l'élévation des transaminases et des paramètres lipidiques ainsi que de neutropénies, notamment de grades III et IV.

Une augmentation des transaminases hépatiques est fréquemment rapportée au cours du traitement par TCZ. Légère à modérée, intermittente ou transitoire, elle régresse le plus souvent spontanément à l'arrêt du traitement. Aucun trouble hépatique sévère telle qu'une hépatite fulminante ou insuffisance hépatocellulaire n'a été décrit, y compris à 5 ans. En cas d'élévation des ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$, le traitement n'est pas recommandé [102].

Durant les premiers mois de traitement, les paramètres lipidiques (cholestérol total, les fractions HDL-cholestérol et/ou LDL-cholestérol, triglycérides) augmentent puis se stabilisent ensuite. Dans la plupart des cas, l'hypercholestérolémie n'a pas entraîné de modification de l'index athérogénique (cholestérol total - HDL cholestérol/HDL cholestérol). Aucune complication cardiovasculaire liée directement au TCZ n'a été signalée, y compris au cours de l'étude au long cours STREAM [110].

La plupart des neutropénies observées étaient légères, de grade I ou II (entre 1000 et 2000 neutrophiles/mm³), transitoires et survenaient au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement. Les neutropénies plus profondes, inférieures à 1000 PNN/mm³ (grade III) étaient plus rares, et les neutropénies inférieures à 500 PNN/mm³ (grade IV) étaient exceptionnelles. Ces neutropénies semblent liées à une marginalisation des neutrophiles diminuant ainsi leurs taux circulants [102]. Aucune relation entre les neutropénies et la survenue d'infections graves n'a été mise en évidence.

Une diminution des plaquettes (inférieure à 100 000/mm³) a également été observée sous TCZ, aucune complication hémorragique n'a été observée chez les patients thrombopéniques.

Des réactions à la perfusion (définies comme des événements survenus au cours de la perfusion ou dans les 24 heures suivant celle-ci) ont été décrites sous TCZ. Il s'agissait principalement d'épisodes d'hypertension artérielle survenant le plus souvent au cours de la perfusion, de céphalées et de réactions cutanées (rash, urticaire) rapportés plutôt au décours de la perfusion [102]. Rares ont été les réactions allergiques sévères (réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques sévères) ayant motivé l'arrêt du traitement. Il n'est de ce fait pas

recommandé d'effectuer une prémédication systématique. Ces réactions d'hypersensibilité sont parfois associées à la présence d'anticorps anti-TCZ [102]. Un traitement par TCZ à demi-dose 4mg/kg en monothérapie pourrait induire la production d'auto-anticorps anti-TCZ [110].

Le risque néoplasique est difficile à évaluer à partir des essais cliniques en raison des effectifs limités, de la courte période de suivi et de la sélection des patients (non- inclusion de tout patient ayant présenté une néoplasie solide dans les 5 années précédant le début de l'étude). Van Vollenhoven et al. [108] ont retrouvé un taux d'affections malignes de 1,16 pour 100PA (IC 95% ; 0,95-1,40) en incluant les cancers cutanés hors mélanome. Dans l'ensemble de la base de données des laboratoires Roche qui comprend tous les patients inclus dans les études randomisées, il n'a pas été enregistré d'augmentation de l'incidence des cancers par rapport aux groupes contrôles pour le TCZ à la dose de 8 mg/kg [109]. A noter qu'il n'a été observé que 4 hémopathies malignes (2 lymphomes non hodgkiniens, 1 lymphome hodgkinien et une gammapathie avec également des signes préexistants). Il n'a pas été rapporté d'augmentation de l'incidence des cancers cutanés (non mélanomes) [108]. Dans cette base de données, la durée d'exposition à la molécule ne semble pas influencer le risque d'apparition d'affection néoplasique.

D'autres effets indésirables ont été plus rarement rapportés : complications de diverticulite à type de perforations gastro-intestinales ou péritonites, hypertension artérielle, céphalées, vertiges, etc... [109]

IV-1-8. Interactions médicamenteuses

Il a été démontré que l'IL-6 inhibait l'expression des isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Par conséquent, l'activité de ces enzymes du CYP450 peut être restaurée lors de l'instauration du traitement par TCZ. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$ = 8 à 14 jours), l'effet du TCZ sur l'activité de ces isoenzymes peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par TCZ, un ajustement individuel de la posologie des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes citées précédemment (par exemple, atorvastatine, théophylline, warfarine, phénytoïne, ciclosporine, inhibiteurs calciques ou benzodiazépines) pourrait être proposé aux patients concernés pour maintenir

leur efficacité thérapeutique : augmentation de la posologie lors de l'instauration du TCZ et diminution une à deux semaines après l'arrêt du TCZ [109].

IV-1-9. Grossesse et allaitement

Etant donné l'absence de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du TCZ chez la femme enceinte, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 12 semaines suivant son arrêt [102].

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion du TCZ dans le lait maternel. TCZ ne devrait pas être utilisé au cours de l'allaitement ou l'allaitement devra être arrêté en cas de nécessité de traitement [102].

IV-1-10. Bilan pré-thérapeutique

Comme pour tout biomédicament, l'instauration d'un traitement par TCZ requiert la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique [109]. Ce dernier vise à rechercher systématiquement les principales contre-indications et/ou précautions d'emploi du TCZ.

Concernant les principales mises en garde et précautions d'emploi de RoActemra[®], on retrouve les infections, les atteintes hépatiques dont les hépatites et l'insuffisance hépatique, les dyslipidémies, les neutropénies et thrombopénies, les diverticulites, les antécédents cardiovasculaires, et les antécédents de cancer ou d'hémopathie maligne dont la rémission date de moins de 5 ans, hormis les cancers cutanés (hors mélanome) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine.

RoActemra[®] est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au TCZ ou à l'un des excipients, d'infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes, de vaccination par les vaccins vivants atténués et de neutropénie sévère ou agranulocytose (nombre de neutrophiles inférieur à $2000.10^6/l$).

Les recommandations suivantes ont été rédigées et validées par un comité d'experts sous l'égide du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) [109] :

A l'interrogatoire, il conviendra de rechercher les antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales), de tuberculose (contact personnel ou familial), de diverticulite et de cancer. On vérifiera également si le patient reçoit des traitements métabolisés par les enzymes du CYP450.

Lors de l'examen clinique, il faudra vérifier l'absence de fièvre, d'infection évolutive, d'adénopathies, d'hypertension artérielle, de douleurs abdominales et de signes évocateurs de néoplasie.

Une mise à jour des vaccinations est à proposer, si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement, et idéalement 4 semaines pour les vaccins vivants. Les vaccinations anti-pneumococcique et antigrippale sont recommandées.

Parmi les principaux examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention figurent un dosage des transaminases, un hémogramme, un bilan lipidique (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides), une radiographie du thorax, une recherche de tuberculose, les sérologies des hépatites B et C, la sérologie VIH avec accord du patient, ainsi qu'un dépistage des néoplasies adapté aux facteurs de risque du patient.

IV-1-11. Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des patients traités par TCZ vise à évaluer à la fois l'efficacité et la tolérance du TCZ ; il comprend le suivi clinique et le suivi biologique. Le rythme mensuel d'administration du TCZ permet un suivi thérapeutique régulier à l'occasion de la perfusion lors de l'hospitalisation de jour.

Le suivi clinique évalue la réponse thérapeutique. Il consiste principalement à identifier et dénombrer les synovites et les articulations douloureuses selon les critères de l'EULAR, notamment dans le but de déterminer la valeur du DAS 28. Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement si la diminution du DAS 28 est inférieure à 0,6 à la 12^{ème} semaine [109]. Concernant l'efficacité structurale du TCZ, elle est évaluée annuellement au moyen de radiographies des mains et des pieds [109]. Lors de l'examen clinique, il conviendra aussi d'être attentif aux éventuels signes d'infections bactériennes ou virales, ou aux symptômes évocateurs de néoplasie ou hémopathie [109].

Le suivi biologique des patients sous TCZ évalue principalement la tolérance du traitement. Le TCZ impose une surveillance biologique spécifique [109]. Le dosage des transaminases (ALAT et ASAT) doit être réalisé avant chaque perfusion au cours du 1^{er} trimestre (4 perfusions) puis pourra être espacé tous les 3 mois en cas d'absence d'anomalie. La numération formule sanguine (NFS) doit être contrôlée avant chaque perfusion. Un bilan lipidique (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) doit être effectué entre la 2^{ème} et la 3^{ème} perfusion (soit entre les 4 et 8^{ème} semaines) et devra être répété en cas d'anomalie. Le dosage de la VS et/ou CRP a lieu tous les 3 mois. Ces marqueurs biologiques de l'inflammation rentrent en compte dans l'évaluation de l'efficacité du traitement ; ils interviennent en effet dans le calcul du DAS 28.

IV-2. Les principaux essais cliniques sur le TCZ au cours de la polyarthrite rhumatoïde

IV-2-1. Les principaux critères de jugement

L'évaluation de l'efficacité clinique et biologique du TCZ au cours des essais cliniques repose principalement sur les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et les critères européens de la Ligue Européenne de Lutte contre le Rhumatisme (EULAR). Ces différents outils permettent de mesurer la réponse aux traitements antirhumatismaux de fond utilisés dans la PR et de classer les patients en différentes catégories : non répondeurs, bons répondeurs, répondeurs modérés. Les états de rémission et de faible activité sont également définis en fonction de ces outils.

Les critères ACR ont été élaborés en 1993 par l'*American College of Rheumatology*. Un patient est dit répondeur selon les critères ACR 20 s'il satisfait aux conditions suivantes :

- Au moins 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG)
- Au moins 20% d'amélioration de 3 des 5 items suivants : la douleur selon le patient, l'activité de la maladie selon le patient, l'activité de la maladie appréciée par le médecin, le handicap fonctionnel selon le patient (HAQ), l'inflammation biologique (VS ou CRP).

Les niveaux de réduction de 50% ou de 70% sont respectivement représentés par l'ACR 50 et l'ACR 70.

Le DAS (*Disease Activity Score*) est un indice composite développé par l'EULAR. D'abord basée sur

44 articulations, la formule du DAS a été ensuite simplifiée en utilisant un indice articulaire et un indice de synovite sur 28 sites articulaires (10 MCP, 8 IPP, 2 IP pouces, 2 genoux, 2 épaules, 2 coudes, 2 poignets), d'où l'appellation DAS 28.

Ce score s'appuie sur 4 variables :

- le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD) (sur 28),
- le nombre d'articulations gonflées (NAG) (sur 28),
- l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique ou EVA maladie (0-100),
- la VS à la première heure (DAS 28 VS) ou la CRP (DAS 28 CRP).

La principale limite du DAS 28 est la non prise en compte des chevilles et des avant pieds qui sont fréquemment touchés par la PR.

L'activité de la PR est interprétée de la manière suivante :

- $\text{DAS } 28 < 2,6$: rémission
- $2,6 \leq \text{DAS } 28 \leq 3,2$: activité faible ou *low disease activity* (LDA)
- $3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$: activité modérée
- $\text{DAS } 28 > 5,1$: activité importante

Des scores simplifiés et validés pour la pratique comme le SDAI (*Simplified Disease Activity Score*) et le CDAI (*Clinical Disease Activity Score*) ont été mis au point récemment par des auteurs autrichiens afin de pouvoir calculer très simplement une mesure composite d'activité de la PR. Le SDAI correspond à la somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et le nombre de synovites (compte sur 28), l'appréciation globale du patient et celle du médecin, et la CRP. Le CDAI est un indice composite d'activité de la PR uniquement basé sur les données cliniques : son calcul repose sur les mêmes données que le SDAI excepté la CRP. La rémission est définie par un score CDAI $< 2,8$ ou un score SDAI $< 3,3$.

Quant aux nouveaux critères ACR/EULAR 2011 Boolean, le patient est considéré comme étant en rémission lorsqu'il satisfait les items suivants : nombre d'articulations douloureuses < 1 , nombre d'articulations gonflées < 1 , CRP < 1 mg/dl, EVA globale patient < 1 (échelle 0 10).

Les critères d'évaluation de la capacité fonctionnelle (score HAQ) et de la qualité de vie (score

FACIT-Fatigue et SF-36) permettent également de juger de la réponse thérapeutique.

Le score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire*) sert à évaluer la capacité fonctionnelle du patient dans 8 domaines d'activités : la capacité du patient à maintenir son hygiène, à s'habiller, à se lever, à manger, à marcher, sa capacité de préhension et son aptitude à réaliser diverses activités (Annexe). Le HAQ se présente sous forme d'un auto-questionnaire rempli par le patient lui-même. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Plus le score est élevé, plus le niveau de handicap est important.

Le score FACIT-Fatigue est un indice servant à quantifier le niveau de la fatigue du patient. Il se présente sous forme d'un questionnaire de 13 questions. Le score obtenu varie entre 0 et 52 (52 correspondant à l'absence de fatigue). Le score SF-36 correspond à une échelle générique de mesure de la qualité de vie. Il s'organise autour d'auto- ou allo-questionnaires de 36 items. Quant à l'effet structural des traitements de fond de la PR, il est principalement évalué par le score radiologique de Sharp modifié par van der Heidje.

Le score de Sharp modifié par van der Heidje prend en compte des pieds et la cotation des luxations et subluxations dans le score de pincement. Il évalue la présence de pincements articulaires sur 42 sites (15 pour chaque main et poignet, et 6 pour chaque pied) et la présence d'érosions articulaires sur 44 sites (16 pour chaque main et poignet et 6 pour chaque pied) (figure 20). Un score de pincement de 0 à 4 (4 correspondant à l'ankylose ou luxation) est attribué à chacune des articulations évaluées (score total de pincement aux mains 0–120 ; aux pieds 0–48) ; et un score d'érosion de 0 à 5 (5 correspondant à une érosion complète) est donné aux mains et de 0 à 10 aux pieds (score total d'érosion aux mains : 0–160 ; aux pieds 0–120). Le score global (0-448) correspond à la somme du score de pincements et du score d'érosions.



Figure 20 : Score de Sharp modifié par van der Heidje [38]

IV-2-2. L'efficacité du tocilizumab

Les premières données sur l'efficacité et la tolérance du TCZ dans la PR émanent de 2 essais de phase II contrôlés *versus* placebo : l'un mené au Japon sur 15 PR [112] et l'autre britannique incluant 45 PR [113] actives réfractaires à au moins un traitement de fond classique, et ayant reçu différentes doses de TCZ comprises entre 0,1 et 10 mg/kg. Ces études préliminaires ont montré la bonne tolérance et l'efficacité du TCZ à partir de 4 mg/kg et ce dès la deuxième semaine.

Puis ont été développées cinq grandes études internationales de phase III multicentriques contrôlées en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ (4 et/ou 8 mg/kg), en monothérapie ou en association avec un traitement traditionnel (dont le MTX), chez plus de 4000 patients atteints de PR modérée à sévère et ayant eu une réponse inadéquate soit à un traitement de fond classique, soit à un anti-TNF- α .

Il s'agit d'une part de l'étude AMBITION [114] qui vise à comparer les bénéfices cliniques et biologiques du TCZ en monothérapie *versus* MTX en monothérapie chez des patients naïfs de MTX ou chez des patients qui en avaient reçu auparavant et qui n'avaient pas arrêté le traitement pour cause d'inefficacité ou d'intolérance; et d'autre part de 4 études contrôlées *versus* placebo analysant l'efficacité clinique, biologique ou radiologique du TCZ en association, soit en cas de réponse inadéquate au MTX (OPTION [115], LITHE [116]) ou aux autres DMARDS (TOWARD [117]), soit après échec d'au moins un anti-TNF- α (RADIATE [118]).

La supériorité du TCZ *versus* placebo, MTX et/ou autres traitements de fond conventionnels a été démontrée :

- en traitement de 1^{ère} ligne (étude AMBITION). RoActemra[®] est le premier et le seul agent biologique à s'être montré supérieur au MTX en monothérapie sur la réduction des signes et des symptômes chez des patients atteints de PR n'ayant jamais reçu ou n'ayant jamais présenté d'échec à ce traitement [114].
- en traitement de 2^{ème} ligne après échec du MTX (études OPTION, LITHE) et/ou des DMARDS classiques (étude TOWARD). L'association TCZ + MTX est plus efficace dans la prévention de l'atteinte structurale que l'association MTX + placebo [116].

- en traitement de 3^{ème} ligne après échec d'un ou plusieurs anti-TNF- α (étude RADIATE). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les taux de malades en rémission selon que les patients aient reçu un, deux ou trois anti-TNF- α avant le TCZ [118].

L'efficacité du TCZ dans la PR a été prouvée à la fois en monothérapie [114], en association au MTX [115] [116] [118] ou aux autres traitements de fond conventionnels [117]. Au cours de ces études, le TCZ s'est avéré plus efficace à la dose de 8mg/kg qu'à la dose de 4 mg/kg.

Population	Nom de l'étude	Traitement	Nombre de patients	Durée	% ACR20	% ACR50	% ACR70	% rémission DAS 28 (< 2,6)
Naïve de MTX ou n'ayant jamais présenté d'échec au MTX	AMBITION	TCZ 8 mg/kg MTX	673	6 mois	70.6 52.1	44 33	28 15	33 12
Réponse inadéquate MTX et/ou DMARDs	OPTION	TCZ 4 mg/kg + MTX 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	623	6 mois	48 59 26	31 44 11	12 22 2	13 27 0.8
	LITHE	TCZ 4 mg/kg + MTX 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	1190	2 ans	ND*	ND*	4 6.5 0.5	30.2 47.2 7.9
	TOWARD	TCZ 8mg/kg +DMARD Placebo+DMARD (MTX, LFM, HCQ, sels ou SLZ)	1220	6 mois	61 25	37 9	20 3	30 3
Réponse inadéquate anti-TNF- α	RADIATE	TCZ 4 mg/kg + MTX 8 mg/kg + MTX Placebo + MTX	499	6 mois	30 50 10	17 28 4	5 12 1	7.6 30.1 1.6

Tableau 3 : Principales caractéristiques des 5 grandes études internationales [103]

(ND* : non disponible)

Trois essais de phase IIIb ont confirmé l'efficacité et le profil d'innocuité du TCZ (8 mg/kg) dans des conditions proches de la vraie vie. L'étude japonaise ROSE [119] contrôlée *versus* placebo ont montré la bonne tolérance et l'efficacité d'apparition rapide et croissante dans le

temps du TCZ en association à un DMARD pendant 24 semaines de traitement chez les patients souffrant de PR modérée à sévère et insuffisamment répondeurs aux traitements de fond. L'étude japonaise ACT-SURE [120] et l'étude allemande TAMARA [121] ont conforté ces résultats chez les patients ayant répondu de manière inadéquate aux DMARDS et/ou aux anti-TNF- α .

L'efficacité et la bonne tolérance à long terme du TCZ (8 mg/kg) en monothérapie dans la PR modérée à sévère ont été prouvées dans l'étude STREAM, incluant 143 patients. A 5 ans, 84% des patients ont atteint la réponse ACR20, 69,1% la réponse ACR50 et 43,6% la réponse ACR70 [110]. La rémission DAS 28 a été obtenue pour plus de la moitié des patients (55,3%) [110].

ADACTA est l'une des premières études de comparaison directe entre deux biomédicaments indiquées dans la PR, d'autant plus qu'il s'agit de molécules administrées en monothérapie. Cette étude comparative TCZ (8 mg/kg IV toutes les 4 semaines) *versus* adalimumab (40 mg en sous-cutané toutes les 2 semaines), administrés tous deux en monothérapie, a montré la supériorité du TCZ après 24 semaines de traitement chez les patients atteints de PR présentant une intolérance ou une réponse inadéquate au MTX et naïfs de biomédicament [100] :

- une diminution moyenne du score DAS 28 de 3,3 avec TCZ *versus* 1,8 avec adalimumab ;
- un taux de rémission (DAS 28 < 2,6) de 40% avec TCZ, *versus* 11% avec adalimumab ;
- des réponses ACR20, 50 et 70 de respectivement 65%, 47% et 33% avec TCZ, contre respectivement 49%, 28% et 18% avec adalimumab.

Les 2 agents biologiques ont fait preuve d'un profil de tolérance comparable [100].

IV-2-3. Conclusion

Le tocilizumab (notamment à la dose de 8 mg/kg), qu'il soit utilisé en monothérapie [114] ou en association aux traitements de fond classiques comme le MTX [115] [116] [117], permet de contrôler rapidement et significativement l'activité de la PR, quelque soit l'ancienneté de la pathologie, avec une balance bénéfice/risque favorable.

Son efficacité se traduit à la fois en termes cliniques, biologiques (paramètres classiques de l'inflammation ou marqueurs comme le VEGF) et radiologiques. En effet, le TCZ a également fait ses preuves dans la prévention des dommages structuraux [116].

Le profil de tolérance du TCZ semble bon, avec comme effets indésirables les plus fréquents des infections respiratoires hautes et certaines modifications biologiques à surveiller, comme l'élévation des transaminases et du cholestérol total. Le traitement par TCZ ne paraît pas associé à un risque accru d'infections opportunistes, ou de complications cardiovasculaires malgré les anomalies lipidiques. L'évaluation du risque néoplasique nécessite un plus long suivi. La bonne tolérance à long terme du TCZ (8 mg/kg) dans la vraie vie, déjà prouvée en monothérapie dans la PR modérée à sévère au cours de l'étude STREAM, est encore à étudier.

Le TCZ, premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'interleukine-6, constitue donc un traitement efficace et prometteur qui s'adresse à différentes catégories de PR, en échec des traitements traditionnels dont le MTX et/ou qui ne répondent pas suffisamment aux anti-TNF- α . S'il est recommandé de l'utiliser en association au MTX [109], le TCZ pourra être prescrit en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il est également possible d'utiliser un autre traitement de fond conventionnel en association au TCZ en cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX, en privilégiant ceux qui ont démontré une efficacité structurale. Enfin, les résultats des essais thérapeutiques en font une option thérapeutique du même niveau que les anti-TNF- α [104] et supérieure à l'adalimumab [100]. Il conviendra d'évaluer l'efficacité du TCZ par rapport aux autres biomédicaments disponibles dans le traitement de la PR.

PARTIE II : IDENTIFICATION DE FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE ET DONNEES DE TOLERANCE

I. Objectifs

L'objectif principal de ce travail consiste à identifier des facteurs prédictifs de réponse au TCZ à 6 mois de traitement au cours de la PR. La détermination de facteurs prédictifs de réponse aux biomédicaments représente un enjeu important. Les différents biomédicaments disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la PR sont de plus en plus nombreux et la détermination d'un profil type de patients correspondant à une forte probabilité de réponse thérapeutique permettrait d'orienter le rhumatologue dans le choix de la molécule la mieux adaptée dans l'objectif d'augmenter les chances d'obtenir une rémission rapide et durable, et de ralentir au maximum, voire de stopper, les dommages structuraux. L'identification de facteurs prédictifs de réponse aux biomédicaments permettrait également de diminuer chez les patients non identifiés comme potentiellement répondeurs le risque d'échec thérapeutique, source de rotations de biomédicaments ne faisant que retarder l'objectif de rémission. Les effets secondaires potentiellement graves et le coût élevé de ces traitements renforcent l'intérêt de cette problématique.

Ce travail vise aussi à évaluer dans la « vraie vie » l'efficacité clinique et biologique du TCZ, ainsi que sa tolérance, dans une population de patients atteints de PR ; l'objectif étant d'apporter de nouveaux résultats aux données bibliographiques relatives à l'utilisation de ce biomédicament récent dans la PR en conditions réelles et de comparer nos résultats à ceux des études contrôlées randomisées.

Ainsi, notre étude pourrait apporter des éléments nouveaux ou du moins permettre de confronter nos résultats avec ceux des études contrôlées. Notre étude permet également d'évaluer l'efficacité du TCZ dans différents groupes de patients: TCZ en monothérapie *versus* association à un DMARD (principalement le méthotrexate), patients naïfs de biomédicament *versus* patients ayant déjà reçu au moins une ligne de biomédicament; ou encore de comparer l'efficacité du TCZ chez des patients ayant reçu des biomédicaments de nature différente.

II. Patients & méthodes

II-1. Patients

Notre travail s'est intéressé aux patients traités par TCZ pour une PR, quelles que soient la ligne et la durée de traitement, suivis en Haute-Normandie (centre hospitalier universitaire de Rouen, centre hospitalier d'Évreux, groupe hospitalier du Havre) ou en Picardie (centre hospitalier universitaire d'Amiens). Il s'agissait des patients ayant débuté le TCZ avant le 1^{er} juin 2012. Ont été exclus de l'étude les patients recevant du TCZ dans le cadre d'un protocole.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude, seules les données des patients ayant reçu du TCZ depuis au moins 6 mois ont été exploitées pour la recherche de facteurs prédictifs de réponse.

II-2. Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle et multicentrique concernant les patients de 4 centres hospitaliers: le centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen, le CHU d'Amiens, le centre hospitalier (CH) d'Evreux et le groupe hospitalier du Havre. Avec l'aide des pharmacies à usage intérieur de ces différents hôpitaux, nous avons pu identifier l'ensemble des patients qui étaient traités par TCZ pour une PR depuis le référencement du TCZ.

Cette étude repose principalement sur l'évaluation de l'influence de différents paramètres cliniques et biologiques mesurant l'activité de la PR, et donc l'efficacité du TCZ, sur la réponse thérapeutique, qu'il s'agisse de leur valeur avant l'initiation du traitement et/ou de leur évolution au cours des premiers mois de traitement. Pour cela, les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des comptes-rendus d'hospitalisation de jour présents dans les dossiers médicaux informatisés des patients (avec si besoin accès complémentaire aux dossiers archivés) à différents temps d'administration du TCZ : à l'initiation du traitement à J0 puis à 1, 3 et 6 mois. Le recueil des données démographiques était également nécessaire pour identifier un profil type de patients répondeurs au TCZ et a été réalisé de la même manière.

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

II-2-1. Données démographiques

Les données démographiques relevées étaient :

- le sexe
- la date de naissance
- l'Indice de Masse Corporelle (IMC)
- les antécédents médicaux: diabète, hypertension artérielle (HTA), cardiopathie et maladie auto-immune
- le tabagisme

II-2-2. Données cliniques

Parmi les données cliniques recueillies figuraient :

- les caractéristiques de la PR : date du diagnostic et durée d'évolution de la pathologie à l'instauration du TCZ, caractère érosif.
- l'historique des traitements de fond reçus: MTX, nombre et nature des biomédicaments (infliximab, adalimumab, étanercept, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab).
- les conditions d'utilisation du TCZ: dose initiale (4 ou 8mg/kg), diminution de dose au cours du traitement, augmentation de l'intercure, rapprochement des cures, TCZ en monothérapie ou associé à un DMARD (MTX, léflunomide, salazopyrine) auquel cas été relevée la dose du DMARD, association à une corticothérapie au long cours: dose de corticoïdes à l'initiation, décroissance (à partir de quel mois et pourcentage de décroissance par rapport à la dose initiale), augmentation de la dose initiale, arrêt de la corticothérapie.
- L'évaluation clinique de l'activité de la PR: NAD, NAG, DAS 28 VS, dérouillage matinal (DM), EVA maladie (appréciation de l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100), EVA asthénie (appréciation de la fatigue évaluée par le patient sur une EVA), EVA douleur (appréciation de la douleur évaluée par le patient sur une EVA).

II-2-3. Données biologiques

Parmi les données biologiques collectées :

- les paramètres inflammatoires : VS à la 1^{ère} heure et CRP
- le bilan hématologique : NFS (leucocytes, polynucléaires neutrophiles), plaquettes, hémoglobine
- le bilan hépatique: transaminases
- le bilan lipidique: cholestérol total (CT), LDL-cholestérol (LDL-C), HDL-cholestérol (HDL-C), triglycérides (TG) et index athérogène (CT/HDL-C).
- le statut immunologique: séropositivité de la PR pour le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP), titres d'anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natif.

II-2-4. Evaluation de l'efficacité

L'efficacité clinique du TCZ a été évaluée à 1, 3 et 6 mois principalement par l'évolution du DAS 28. La réponse thérapeutique est mesurée par le delta DAS 28 (Δ DAS 28) qui correspond à la différence entre le DAS 28 initial avant instauration du TCZ et le DAS 28 à l'instant t (soit M1, M3 et M6) (tableau 4).

Activité de la PR à Jn	Amélioration du DAS 28 par rapport à la valeur de base (soit à J0)		
	Δ DAS 28 $\geq 1,2$	$0,6 < \Delta$ DAS 28 $< 1,2$	Δ DAS 28 $\leq 0,6$
Faible (DAS 28 $\leq 3,2$)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée ($3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS 28 $> 5,1$)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

Tableau 4 : réponse thérapeutique selon l'EULAR

La réponse EULAR, le taux de patients ayant Δ DAS 28 $\geq 1,2$, le taux de patients en rémission (DAS 28 $< 2,6$) et le taux de patients en *low disease activity* (DAS 28 $\leq 3,2$) aux

différents temps font partie des critères qui ont été utilisés pour évaluer l'efficacité du TCZ au cours de notre étude.

L'évaluation de l'efficacité biologique du TCZ repose ici sur l'évolution des deux principaux marqueurs du syndrome inflammatoire : la VS et la CRP.

Nous avons également relevé le taux d'hémoglobine au cours des 12 premiers mois traitement, au moins chez les patients qui présentaient une anémie initialement, pour juger de l'effet du TCZ sur ces anémies *via* le contrôle de l'inflammation.

La recherche de facteurs prédictifs de réponse à 6 mois de traitement est basée sur une comparaison des variables recueillies (démographiques, cliniques, biologiques) à J0 entre différents groupes de patients :

- Les patients en rémission à M6 *versus* les autres patients
- Les patients bons répondeurs selon les critères EULAR à M6 *versus* les autres patients
- Les patients en rémission ou en LAD à M6 *versus* les autres patients

II-2-5. Evaluation de la tolérance

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par TCZ au cours des 12 premiers mois de traitement, quelle que soit la durée du traitement, à partir des comptes-rendus d'hospitalisation de jour (infections, allergies, cytolyses hépatiques, neutropénies, thrombopénies, néoplasies etc...). Sont considérés comme graves [122], les effets indésirables entraînant un décès ou mettant le pronostic vital en jeu, une incapacité ou invalidité permanente, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une anomalie ou malformation congénitale (dans la cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse), ainsi que toute autre anomalie considérée comme grave par un médecin, c'est à dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité. Nous avons aussi inclus dans cette catégorie les effets indésirables ayant conduit à une diminution de dose ou à un arrêt définitif du TCZ.

Nous avons recherché s'il existait un profil particulier de patients (en termes d'âge, antécédents médicaux, caractéristiques de la PR etc...) ayant arrêté le traitement pour cause d'effet indésirable. Nous avons voulu comparer la tolérance (notamment en termes de nombre d'effets indésirables total, d'effets indésirables graves, et de nombre d'effets indésirables par type) entre différents groupes de patients :

- Les patients traités par TCZ en monothérapie *versus* patients traités par TCZ en association à un DMARD
- Les patients traités par TCZ en monothérapie *versus* patients traités par TCZ en association au MTX
- Les patients naïfs de biomédicament *versus* les autres patients
- Les patients naïfs d'anti-TNF- α *versus* les autres patients
- Les sujets âgés (≥ 65 ans) *versus* les autres patients

II-2-6. Tests statistiques

Des calculs de moyennes, de médianes et d'écart-types ont été réalisés à partir du recueil des différentes données.

Pour comparer deux variables qualitatives, nous avons utilisé le test de Chi2. Pour comparer les variables quantitatives sur séries appariées, nous avons utilisé les tests de Friedman et de Kruskal-Wallis. Dans le cas de séries non appariées, il s'agissait du test de Fisher et du test t de Student.

Nous avons utilisé des tests statistiques bilatéraux avec un risque α de 5 %.

Afin de vérifier les conditions d'application des tests, nous avons eu recours aussi à des tests de comparaison à une distribution normale et des tests de comparaison de variances.

III. Résultats

III-1. Description de la population étudiée

III-1-1. Données démographiques

Cette étude a inclus 51 patients traités par TCZ pour une PR: 18 au CHU de Rouen, 25 au CHU d'Amiens, 4 au CH d'Evreux et 4 au Groupe Hospitalier du Havre. 3 patients ont été exclus car l'examen clinique manquait de précision (identification et dénombrement des articulations douloureuses notamment) du fait d'une mauvaise maîtrise de la langue française (patients d'origine étrangère par exemple).

Il s'agissait de 34 femmes (66,67%) et de 17 hommes (33,33%). Lors de l'instauration du traitement, l'âge moyen des patients était de 54,49 +/- 14,15 ans et la durée d'évolution moyenne de la PR était de 12,59 +/- 9,81 ans. 36 patients (70,59%) étaient atteints de PR érosive.

La sérologie rhumatoïde était positive chez 29 patients (56,86%) et les anti-CCP étaient retrouvés chez 31 patients (60,78%). La positivité des anticorps antinucléaires était relevée chez 13 patients (31,71%), 4 patients (13,33%) présentaient des anticorps anti-ADN natif positifs. Ces données manquaient respectivement pour 10 et 21 patients.

Concernant les autres antécédents relevés à l'instauration du traitement : 8 patients étaient tabagiques (15,69%), 27 patients présentaient un surpoids (52,94%), 17 patients étaient obèses (33,33%), 6 patients étaient diabétiques (11,76%) soit 4 diabètes de type I (7,84%) et 2 diabètes de type II (3,92%), 20 patients souffraient d'hypertension artérielle (39,22%), 5 patients souffraient de cardiopathie (troubles de rythme, infarctus du myocarde (IDM)) (9,80%), 3 patients étaient atteints d'une autre maladie auto-immune (2 Sjögren et 1 Crohn) (5,88%).

Une anémie était détectée initialement chez 9 patients (26,47%) avec un taux d'hémoglobine moyen à 10,98 +/- 0,60 g/dl. Ces données manquaient pour 17 patients.

Sexe H/F	17/34 (33,33%/66,67%)
Age moyen (années)	54,49 +/- 14,15
Durée d'évolution moyenne de la PR (années)	12,59 +/- 9,81
Erosive	36 (70,59%) [58,1-83,1]
FR +	29 (56,86%) [43,3-70,5]
Anti-CCP +	31 (60,78%) [47,4- 74,2]
Antinucléaires	13 (31,71%) [28,65-34,77]
Anti-ADN	4 (13,33%) [10,27-16,39]
IMC moyen	27,61 +/- 6,56
Tabagisme	8 (15,69%) [5,71-25,67]
Diabète	6 (11,76%) [2,92-20,60]
Hypertension artérielle	20 (39,22%) [25,82-52,62]
Maladie auto-immune associée	3 (5,88%) [-0,58-12,34]
Anémie	9 (26,47%) [14,36-38,58]
MTX associé	30 (83,33%) [73,10-93,56]
Dose moyenne de MTX (mg/semaine)	15,9 +/- 5,02
Corticothérapie associée	33 (64,7%) [51,58-77,82]
Dose moyenne de corticoïde (mg/jour)	8,91 +/- 4,21
Naïfs de biomédicament	5 (9,80%) [1,64-17,96]
Naïfs d'anti-TNF- α	7 (13,73%) [4,28-23,18]
DAS 28 moyen	4,99 +/- 1,40
NAD moyen	8,59 +/- 8,06
NAG moyen	5,44 +/- 4,87
EVA maladie moyenne	62,91 +/- 19,61
EVA douleur moyenne	64,29 +/- 20,35
EVA asthénie moyenne	69,9 +/- 17,78
DM moyen (min)	84,17 +/- 77,78
VS moyenne à la première heure (mm)	25,45 +/- 25,42
CRP moyenne (mg/l)	23,77 +/- 28,87

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques à J0 des patients

III-1-2. Traitements associés (DMARDs, corticothérapie)

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

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

III-1-3. Traitements de fond antérieurs (DMARDs, biomédicaments)

Concernant les traitements de fond conventionnels antérieurs, la totalité des patients avait préalablement reçu du MTX.

5 patients (9,80%) étaient naïfs de biomédicament. Parmi les 7 patients (13,73%) qui étaient naïfs d'anti-TNF- α , 2 patients avaient déjà été traités par abatacept. 5 patients (9,80%) recevaient donc du TCZ en première ligne de biomédicament, 8 (15,69%) en deuxième ligne, 12 (23,53%) en troisième ligne, 12 (23,53%) en quatrième ligne, 4 (7,84%) en cinquième ligne, 7 (13,73%) en sixième ligne et 3 (5,88%) en septième ligne.

En moyenne, les patients avaient reçu 1,73 +/- 0,94 anti-TNF- α : 10 patients (19,61%) avaient été traités par 1 anti-TNF- α , 24 par 2 anti-TNF- α (47,06%) et 10 par 3 anti-TNF- α (19,61%). 12 patients (23,53%) avaient reçu préalablement de l'abatacept, 19 patients (37,25%) du rituximab, 6 patients (11,76%) de l'anakinra et 5 patients (9,80%) ont reçu une autre biomédicament (ofatumab ou protocole CTLA4 IG).

III-2. Réponse clinique et biologique au tocilizumab

III-2-1. Evaluation clinique et biologique avant la première perfusion (J0)

Le DAS 28 moyen était de 4,99 +/- 1,40. 26/50 patients (52%) souffraient d'une PR de fort niveau d'activité (DAS 28 > 5,1), 17/50 patients (34%) avaient un niveau d'activité modéré (3,2 < DAS 28 $\leq$ 5,1) et 7/50 patients (14%) avaient une PR de faible niveau d'activité (DAS

28 $\leq$ 3,2). L'activité de la PR n'a été renseignée pour 1 patient car le DAS 28 manquait (EVA maladie non déterminée).

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) moyen s'élevait à 8,59 $\pm$ 8,06 et le nombre de synovites (NAG) moyen était de 5,44 $\pm$ 4,87. L'EVA maladie moyenne était à 62,91 $\pm$ 19,61, l'EVA douleur moyenne était à 64,29 $\pm$ 20,35, l'EVA asthénie moyenne était à 69,9 $\pm$ 17,78. Le dérouillage matinal (DM) moyen était de 84,17 $\pm$ 77,78 minutes.

Sur le plan biologique, la VS moyenne à la première heure était de 25,45 $\pm$ 25,42 mm et la CRP moyenne 23,77 $\pm$ 28,87 mg/l.

III-2-2. Evaluation de la réponse clinique et biologique après 1, 3 et 6 mois de traitement

7 patients ont dû interrompre le TCZ avant le sixième mois de traitement, soit pour inefficacité (n=2), soit pour effet indésirable (n=4), soit pour désir de grossesse (n=1). Ainsi, 44 patients sont encore traités par TCZ à 6 mois.

Le DAS 28 moyen diminue de 4,99 $\pm$ 1,39 à 3,46 $\pm$ 1,78 à 1 mois, puis à 2,94 $\pm$ 1,63 à 3 mois, et à 2,96 $\pm$ 1,58 à 6 mois de traitement.

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) moyen décroît de 8,58 $\pm$ 7,53 à 7,83 $\pm$ 8,78 au cours du 1^{er} mois, puis à 5,83 $\pm$ 7,43 à M3 et remonte à 7,39 $\pm$ 8,68 à M6.

Le nombre de synovites (NAG) moyen passe de 5,5 $\pm$ 4,76 à 4,17 $\pm$ 5 à M1, puis à 2,88 $\pm$ 4,62 à 3 mois, et à 2,31 $\pm$ 3,63 au sixième mois de traitement.

L'EVA maladie moyenne diminue de 62,97 $\pm$ 19,04 à 52,63 $\pm$ 24,81 à M1, puis à 47,34 $\pm$ 24,85 à M3 et enfin à 43,81 $\pm$ 25,14 à M6.

L'EVA douleur moyenne décroît de 60,36 $\pm$ 15,87 à 53,33 $\pm$ 20,24 au cours du 1^{er} mois, à 49,27 $\pm$ 21,23 à M3 et enfin à 48,33 $\pm$ 32,16 à M6.

Le dérouillage matinal (DM) moyen diminue de 73,47 $\pm$ 79,94 à 53,33 $\pm$ 69,73 à M1, à 39,17 $\pm$ 52,83 à M3 et à 38,26 $\pm$ 46,46 à M6.

Quant aux paramètres biologiques, on note une diminution de la VS moyenne et de la CRP moyenne respectivement de 27,97 $\pm$ 26,98 et de 24,92 $\pm$ 32,31 à 12,28 $\pm$ 25,47 et à 11 $\pm$

28,56 à M1, puis à 9,26 +/- 17,48 et à 5,83 +/- 15,01 à M3, et enfin à 8,10 +/- 13,94 et à 4,88 +/- 7,03 à M6.

Ici, pour analyser l'évolution des variables au cours du temps, nous avons pris en compte uniquement les patients pour lesquels les données étaient renseignées à J0, M1, M3 et M6 (tableau 6).

	DAS 28 moyen (n = 36)	NAD moyen (n = 36)	NAG moyen (n = 36)	EVA maladie moyenne (n = 32)	EVA douleur moyenne (n = 17)	DM moyen (min) (n = 36)	VS moyenne à la 1 ^{ère} heure (mm) (n = 39)	CRP moyenne (mg/l) (n = 35)
J0	4,99 +/- 1,39	8,58 +/- 7,53	5,5 +/- 4,76	62,97 +/- 19,04	60,36 +/- 15,87	73,47 +/- 79,94	27,97 +/- 26,98	24,92 +/- 32,31
M1	3,46 +/- 1,78***	7,83 +/- 8,78	4,17 +/- 5**	52,63 +/- 24,81**	53,33 +/- 20,24**	53,33 +/- 69,73**	12,28 +/- 25,47**	11 +/- 28,56**
M3	2,94 +/- 1,63***	5,83 +/- 7,43*	2,88 +/- 4,62**	47,34 +/- 24,85**	49,27 +/- 21,23**	39,17 +/- 52,83**	9,26 +/- 17,48**	5,83 +/- 15,01**
M6	2,96 +/- 1,58***	7,39 +/- 8,68	2,31 +/- 3,63**	43,81 +/- 25,14**	48,33 +/- 32,16**	38,26 +/- 46,46**	8,10 +/- 13,94**	4,88 +/- 7,03**

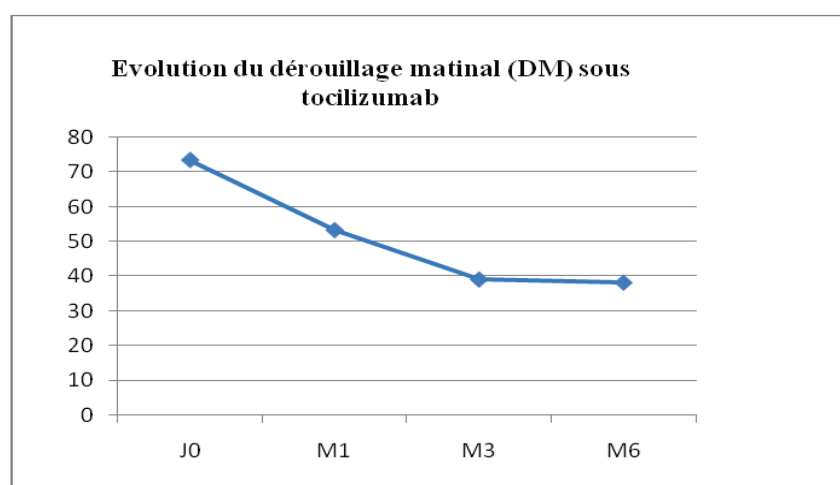
Tableau 6 : Evolution au cours du temps des différents paramètres cliniques et biologiques sous tocilizumab

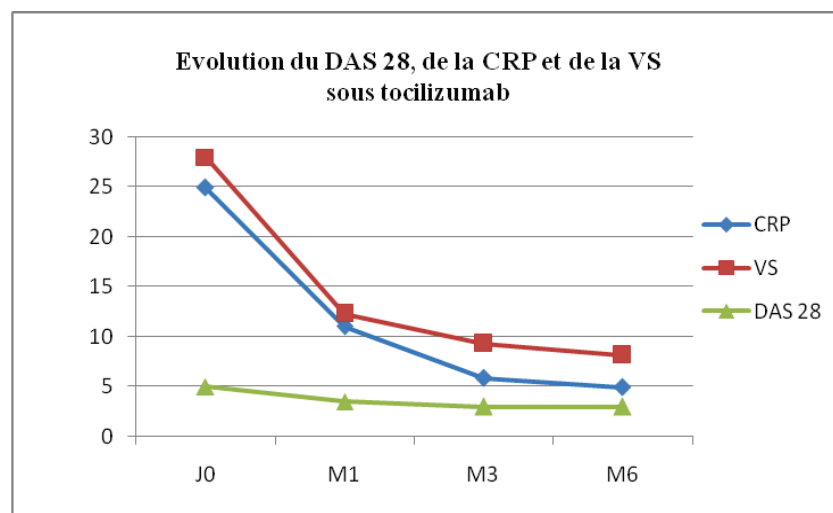
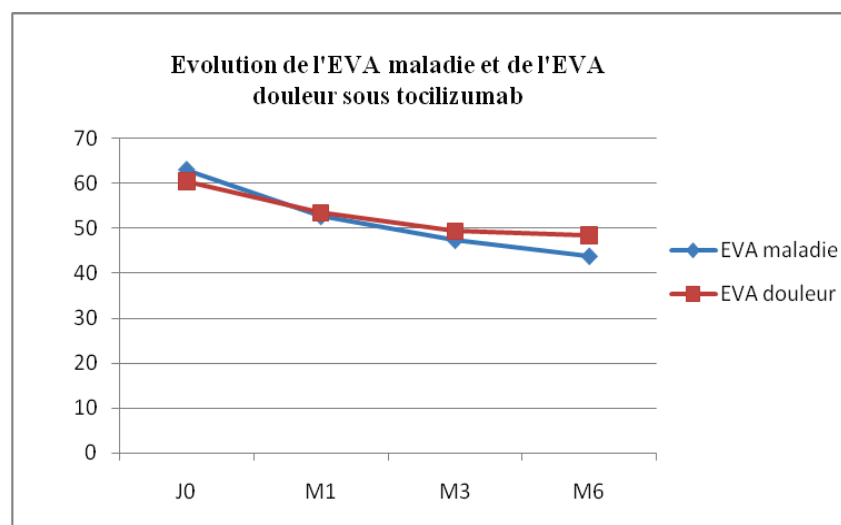
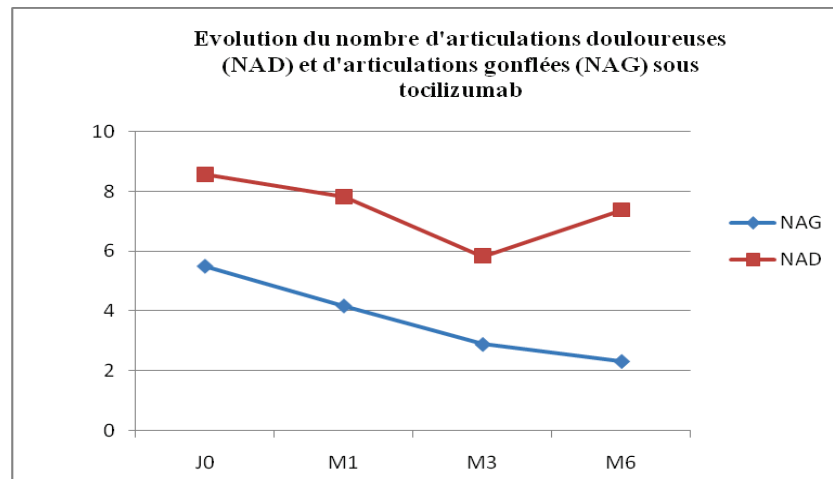
* : $p = 0,05$

** : $p < 0,001$

*** : $p < 0,0001$

Remarque : L'EVA asthénie n'a pas été exploitée dans ce tableau car cette donnée était rarement renseignée (14 patients).





On observe donc une diminution rapide du DAS 28, du NAD, du NAG, des EVA maladie/douleur, du DM et des paramètres inflammatoires (VS et CRP) dès la première perfusion. L'amélioration se poursuit ensuite et atteint un plateau à M6 (sauf pour le NAG qui

augmente dès M3). On observe une diminution plus importante des variables entre M1 et M3 qu'entre M3 et M6.

Après 1 mois de traitement, 18/46 patients (39,13%) sont en rémission et 9/46 (19,57%) en *low disease activity* (LDA). 15/45 patients sont bons répondeurs EULAR (33,33%), 19/45 patients sont répondeurs modérés selon les critères EULAR (42,22%) et 11/45 ne sont pas répondeurs selon l'EULAR (24,44%). La réponse EULAR à 1 mois n'a pas été renseignée pour 6 patients pour cause de données manquantes.

A 3 mois de traitement, 21/46 patients (45,65%) sont en rémission et 5/46 (10,87%) en LDA. 21/45 patients sont bons répondeurs EULAR (46,67%), 17/45 patients ont une réponse EULAR modérée (37,78%) et 7/45 ne sont pas répondeurs selon l'EULAR (15,56%). La réponse EULAR à 3 mois n'a pas été renseignée pour 6 patients pour causes de données manquantes ou d'arrêt de traitement suite à un effet indésirable (3 patients).

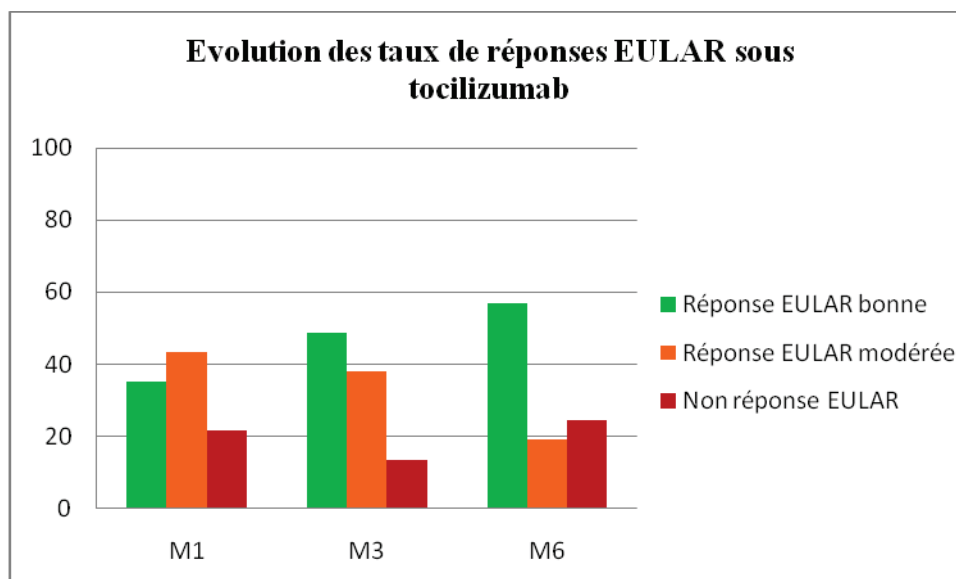
A 6 mois de traitement, 21/44 patients (47,72%) sont en rémission et 8/44 (18,18%) sont en LDA. 24/43 patients sont bons répondeurs EULAR (55,81%), 10/43 patients (23,26%) ont une réponse EULAR modérée et 9/43 ne sont pas répondeurs selon l'EULAR (20,93%). 6 patients n'ont pas été au bout des 6 mois de traitement pour cause d'inefficacité ou d'effet indésirable, et un traitement a été arrêté chez une patiente pour cause de désir de grossesse.

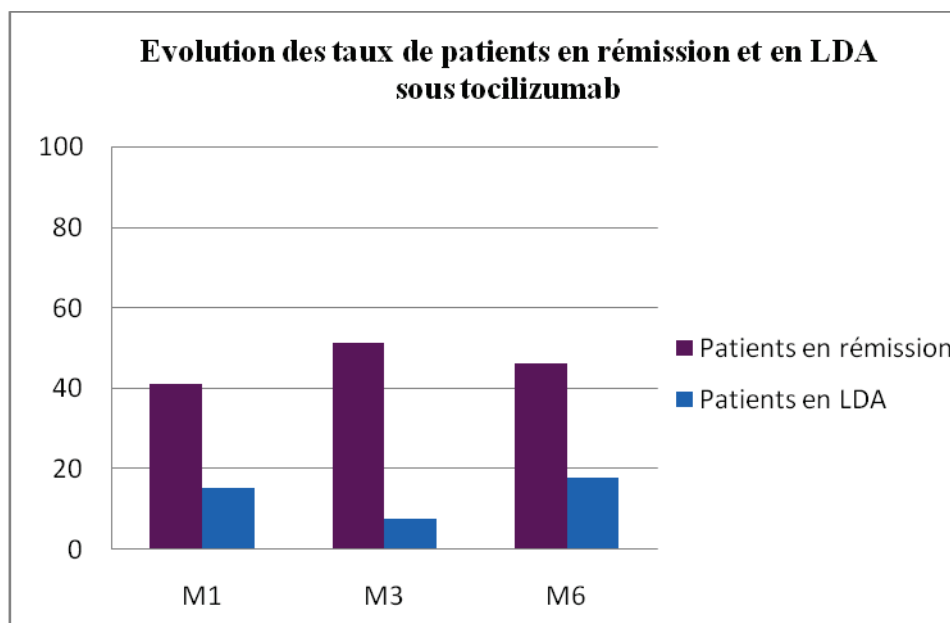
Ici aussi, pour l'analyse de l'évolution des taux de réponse EULAR, de rémission et de LDA au cours du temps, nous considérerons uniquement les patients pour lesquels les données étaient renseignées à J0, M1, M3 et M6 (tableau 7).

	réponse EULAR bonne (n = 37)	réponse EULAR modérée (n = 37)	non réponse EULAR (n = 37)	rémission (n = 39)	LDA (n = 39)
M1	13 (35,14%) [19,76-50,52]	16 (43,24%) [27,28-59,02]	8 (21,62%) [8,36-34,88]	16 (41,03%) [25,59-56,47]	6 (15,38%) [4,06-26,7]
M3	18 (48,65%)* [32,54-64,76]	14 (37,84%)* [22,21-53,47]	5 (13,51%) [2,5-24,52]	20 (51,28%) [35,59-66,97]	3 (7,70%) [-0,67-16,07]
M6	21 (56,76%)* [40,8-72,72]	7 (18,92%)* [6,3-31,54]	9 (24,32%) [10,5-38,14]	18 (46,15%) [30,51-61,79]	7 (17,95%) [5,87-30,03]

Tableau 7 : Evolution au cours du temps des réponses EULAR, rémission et LDA sous tocilizumab

* : $p < 0,05$





Dès la première perfusion, 35,14% des patients sont bons répondeurs EULAR, 41,03% des patients sont en rémission, et 15,38% des patients sont en LDA.

On observe que le taux de patients bons répondeurs augmente au cours du temps. A M6, un peu plus de la moitié des patients sont bons répondeurs (56,76%). 8 patients modérés répondeurs et 3 patients non répondeurs à M1 sont devenus bons répondeurs à M6.

On observe un taux plus élevé de patients non répondeurs à M6 par rapport à M3 et à M1 (24,32% *versus* 13,51% et 21,62% respectivement). On note que 5 patients (3 bons répondeurs et 2 répondeurs modérés à M1) ne répondent plus au TCZ à M6 alors qu'ils étaient encore bons ou modérés répondeurs à M3.

Le taux de patients en rémission augmente jusque M3 (51,28%) puis diminue entre M3 et M6 (46,15%). On observe que 3 patients qui étaient en rémission à M1 et à M3 ne sont plus en rémission à M6 (2 sont en LDA et le 3^{ème} a un DAS à 4,77). On remarque qu'il s'agit des patients non répondeurs à M6 qui répondaient à M1 et à M3.

Il existe un lien significatif entre le fait d'être en rémission à M1 et le fait d'être en rémission à M3 ($p < 0,001$), entre le fait d'être en rémission à M1 et le fait d'être en rémission à M6 ($p = 0,028$), et entre le fait d'être en rémission à M3 et le fait de l'être aussi à M6 ($p = 0,014$). Les patients qui sont en rémission à M1 ont donc plus de chances de l'être aussi à M3 et à M6. Un lien très significatif ($p < 0,0001$) a été mis en évidence entre le fait d'être en rémission à M6 et le fait d'être bon répondeur à M6. Cela signifie que les patients qui sont en rémission à M6 ont une forte probabilité d'être aussi bons répondeurs à M6.

Le taux de patients en LDA à M6 est supérieur aux taux observés à M3 et à M1 (17,95% *versus* 7,70% et 15,38% respectivement).

Concernant l'évolution du taux d'hémoglobine sous TCZ chez les patients présentant une anémie à J0, on note une correction de l'anémie à M6 pour 6/9 patients, avec un taux d'hémoglobine moyen de 12,36 +/- 1,11g/dl. L'augmentation du taux d'hémoglobine n'est pas significative.

III-3. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au TCZ à 6 mois de traitement

III-3-1. Comparaison des variables à J0 entre les patients en rémission à M6 *versus* les autres patients

L'EVA maladie moyenne à J0 est significativement différente entre les patients qui ont atteint la rémission à M6 et ceux qui ne sont pas rémission à M6 ($p = 0,046$). L'EVA maladie moyenne à J0 des patients qui sont en rémission à M6 est de 57,75 et celle des autres patients est de 70,16. On peut donc penser que les patients qui ont une EVA maladie faible à J0 ont plus de chances d'être en rémission à M6 que les autres patients.

On observe une différence presque significative entre l'EVA douleur moyenne à J0 des patients en rémission à M6 et celle des patients qui ne sont pas rémission à M6 ($p = 0,058$). L'EVA douleur moyenne à J0 des patients qui sont en rémission à M6 est de 54,29 et celle des autres patients est de 71,1. Avec un effectif de patients plus important, on pourrait peut-être montrer que les patients qui ont une EVA douleur faible à J0 ont plus de chances d'être en rémission à M6 que les autres patients.

Il existe un lien presque significatif entre le fait d'avoir une activité initiale forte et le fait de ne pas être en rémission, et entre le fait d'avoir une activité faible ou modérée et le fait d'être en rémission ($p = 0,052$). On peut penser que les patients dont l'activité de la maladie est faible ou modérée à J0 ont plus de chance d'être en rémission à M6 que les patients qui ont une maladie d'activité forte.

Il existe un lien presque significatif entre l'hypertension artérielle (HTA) et le fait d'être en rémission à M6 ($p = 0,062$). Parmi les patients en rémission à M6, 6/21 souffrent d'HTA. Parmi les 23 patients qui ne sont pas en rémission à M6, 13 patients ont de l'HTA. Avec une étude plus importante, on pourrait peut-être observer que les patients en rémission à M6 avaient significativement moins d'hypertension artérielle que les autres.

Les autres variables (démographiques, cliniques, biologiques) à J0 ne sont pas significativement différentes entre les patients qui sont en rémission à M6 et ceux qui ne le sont pas (tableau 8). Par exemple, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de rémission à M6 entre :

- le fait d'utiliser le TCZ en monothérapie et le fait d'utiliser le TCZ en association à un DMARD (dont le MTX) ;
- le fait de recevoir le TCZ en 1^{ère} ligne de biomédicament et le fait de recevoir le TCZ après au moins une ligne de biomédicament.

La rémission à M6 n'est pas influencée par le nombre d'anti-TNF- α préalables (infliximab, étanercept, adalimumab), ni par le fait de recevoir préalablement de l'abatacept, du rituximab, ou de l'anakinra.

	Patients en rémission à M6 (n = 21)	Patients n'atteignant pas la rémission à M6 (n = 23)	p
Age moyen (années)	55,48	55,43	0,992
Sexe H/F	8/13	6/17	0,393
IMC moyen	28,07	29,16	0,6
Tabagisme	2	5	0,488
HTA	6	13	0,062
FR +	12	14	0,663
ACPA +	14	13	0,607
Erosive	17	14	0,145
Durée d'évolution moyenne de la PR (années)	14,36	10,07	0,663
MTX associé	14	15	0,919
Corticothérapie associée	14	14	0,690
Naïfs de biomédicament	3	0	0,606
Naïfs d'anti-TNF- α	3	3	1
DAS 28 J0 moyen	4,75	5,38	0,148
NAD J0 moyen	6,25	11,19	0,172
NAG J0 moyen	5,33	6,45	0,228
EVA douleur J0 moyenne	54,29	71,11	0,058
EVA maladie J0 moyenne	57,75	70,15	0,046*
DM J0 moyenne	69,75	77,95	0,952
VS J0 moyenne	25,14	30,13	1
CRP J0 moyenne	22,38	27,05	0,588

Tableau 8 : comparaison des caractéristiques à J0 des patients en rémission à M6 *versus* les autres patients

* : $p < 0,05$

III-3-2. Comparaison des variables à J0 entre les patients bons répondeurs EULAR à M6 *versus* les autres patients

Il existe un lien presque significatif entre le fait d'être bon répondeur à M1 et le fait d'être bon répondeur à M6 ($p = 0,053$), et entre le fait d'être bon répondeur à M3 et le fait de l'être aussi à M6 ($p = 0,080$). Avec un effectif de patients plus important, on pourrait peut-être dire que les patients qui sont bons répondeurs à M1 et à M3 ont plus de chances de l'être aussi à M6. On remarque que parmi les 8 patients qui sont non répondeurs à M1, 3 patients sont devenus bons répondeurs à M6 (dont 1 seul qui était aussi bon répondeur à M3) et 3 patients sont en rémission à M6.

Les autres variables à J0 ne sont pas significativement différentes entre les patients qui sont bons répondeurs à M6 et ceux qui sont répondeurs modérés ou non répondeurs à M6 (tableau 9).

	Patients bons répondeurs EULAR à M6 (n = 24)	Patients modérés répondeurs ou non répondeurs à M6 (n = 19)	p
Age moyen (années)	52,66	58	0,214
Sexe H/F	8/16	14/5	0,616
IMC moyen	27,74	29,08	0,520
Tabagisme	4	3	0,735
FR +	13	12	0,627
ACPA +	15	11	0,663
Erosive	17	13	0,509
Durée d'évolution moyenne de la PR (années)	15,11	8,92	0,449
MTX associé	16	12	0,811
Corticothérapie associée	16	11	0,555
Naïfs de biomédicament	2	1	0,640
Naïfs d'anti-TNF- α	3	2	0,903
DAS 28 J0 moyen	5,15	5,01	0,768
NAD J0 moyen	9,46	9,94	0,965
NAG J0 moyen	5,75	6,38	0,408
EVA douleur J0 moyenne	59,06	65	0,526
EVA maladie J0 moyenne	66,46	59,53	0,547
DM J0 moyenne	79,13	70	0,987
VS J0 moyenne	30,83	24,26	1,000
CRP J0 moyenne	27,94	22,12	0,853

Tableau 9 : comparaison des caractéristiques à J0 des patients bons répondeurs à M6 *versus* les autres patients

III-3-3. Comparaison des variables à J0 entre les patients en rémission ou en LDA à M6 *versus* les autres patients

Il existe un lien significatif entre le fait d'avoir une activité initiale faible ou modérée et le fait d'être en rémission ou en LDA à M6 ; et entre le fait d'avoir une activité initiale forte et le fait de ne pas être en rémission ni en LDA à M6 ($p = 0,019$). Les patients qui ont une PR d'activité faible ou modérée ont donc plus de chances d'être en rémission ou en LDA à M6 que les autres.

Les autres variables à J0 ne sont pas significativement différentes entre les patients qui sont en rémission ou en LDA à M6 et ceux qui ne le sont pas (tableau 10).

	Patients en rémission ou en LDA à M6 (n = 29)	Patients ayant un DAS > 3,2 (n = 15)	p
Age moyen (années)	54,28	57,73	0,973
Sexe H/F	12/17	2/13	0,121
IMC moyen	27,9	30,26	0,402
Tabagisme	4	3	0,675
FR +	19	10	0,543
ACPA +	18	9	0,782
Erosive	20	11	0,962
Durée d'évolution moyenne de la PR (années)	13,4	9,63	0,394
MTX associé	20	9	0,552
Corticothérapie associée	17	11	0,336
Naïfs de biomédicament	3	1	1,000
Naïfs d'anti-TNF- α	4	2	0,455
DAS 28 J0 moyen	4,88	5,47	0,203
NAD J0 moyen	8,36	11,71	0,469
NAG J0 moyen	5,25	7,23	0,506
EVA douleur J0 moyenne	57,35	70,83	0,182
EVA maladie J0 moyenne	63,39	64,82	0,841
DM J0 moyenne	73,21	75,71	0,437
VS J0 moyenne	27,69	27,87	1,000
CRP J0 moyenne	25,91	22,66	0,906

Tableau 10 : comparaison des caractéristiques à J0 des patients en rémission ou en LDA à M6
versus les autres patients

III-4. Tolérance

L'évaluation de la tolérance au TCZ concerne l'ensemble des patients traités quelque soit la durée d'exposition, soit 40,29 patients-année (PA) au total. La durée d'exposition moyenne au TCZ est de 9,48 +/- 3,34 mois.

Parmi les 65 événements indésirables observés (161,33 pour 100 PA), il y avait 12 effets indésirables graves (7,55 pour 100 PA) dont 8 ont causé un arrêt définitif du traitement (5,04 pour 100 PA) et 5 ont conduit à une diminution de dose de TCZ de moitié (4 mg/kg) (3,15 pour 100 PA). Il s'agissait d' 1 cytolysé hépatique à 2 fois la normale (2N), 1 cytolysé hépatique entre 2 et 3N, 1 cytolysé hépatique à 3N, 2 neutropénies de grade 3, 1 thrombopénie, 1 érysipèle, 1 cas de dyspnée de stade II associée à des œdèmes des membres inférieurs, 1 cas de céphalées / nausées / vomissements, 1 épigastralgie, 1 cas de déficit moteur du membre inférieur droit associé à une paresthésie de l'hémiface droite, 1 cas de spasme coronaire.

Il n'a pas été retrouvé de profil particulier en termes d'âge, d'antécédents médicaux, de caractéristiques de la PR etc...) chez les patients ayant interrompu le TCZ pour cause d'effet indésirable.

18 patients ont développé une infection au cours du traitement, dont 1 patient pour lequel le traitement a dû être interrompu définitivement et une antibiothérapie IV mise en place à cause d'un érysipèle du membre inférieur droit. Pour le reste, il s'agissait de 6 infections respiratoires hautes (2 angines, 1 rhinopharyngite, 1 bronchite, 1 otite, 1 sinusite), 4 pneumopathies, 1 autre cas d'érysipèle, 2 cystites (E. coli, Citrobacter), 1 conjonctivite, 1 récurrence d'herpès, 1 panaris, 1 abcès des parties molles. Pour ces infections, un traitement anti-infectieux par voie orale était suffisant. Dans la plupart des cas, le TCZ était arrêté temporairement (sans récurrence des infections à la reprise). Le patient qui a développé une conjonctivite présentait aussi une neutropénie (grade 2), ces deux effets indésirables ont été signalés suite à la 10^{ème} cure.

Des anomalies du bilan hépatique ont été rapportées chez 12 patients. Il s'agissait de cytolyses modérées : 9 cytolyses inférieures ou égales à 2N, 1 cytolysé entre 2 et 3N ayant conduit à un arrêt temporaire du TCZ puis à une reprise à demi-dose sans récurrence, 2 cytolyses à 3N (dont une persistante malgré la diminution de la dose de MTX et qui a entraîné l'arrêt définitif du

TCZ). Aucune cytolysse supérieure à 3N n'a été rapportée. Chez les patients avec cytolysse $\leq$ 2N, la diminution voire l'interruption du MTX a permis une normalisation du bilan hépatique.

5 patients ont présenté une neutropénie : 1 neutropénie de grade 1 ($\text{PNN} \geq 1500/\text{mm}^3$), 2 neutropénies de stade 2 ($1000 \leq \text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$) et 2 neutropénies de stade 3 ($500 \leq \text{PNN} < 1000/\text{mm}^3$) persistantes malgré la diminution du MTX qui ont entraîné l'arrêt temporaire du TCZ puis une reprise à 4 mg/kg avec récurrence et enfin l'arrêt définitif du TCZ pour l'un des deux patients. Une amélioration des autres neutropénies a été notée suite à la diminution voire l'interruption du MTX. Aucune neutropénie sévère de grade 4 n'a été observée ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$). Ces neutropénies sont majoritairement survenues au cours des 3 premiers mois de traitement.

3 thrombopénies (taux de plaquettes compris entre 100 000 et 150 000/ mm^3) ont été rapportées, dont une ayant nécessité une diminution de posologie du TCZ à 4 mg/kg.

13 patients ont développé des perturbations du bilan lipidique au cours du traitement : il s'agissait le plus souvent d'augmentation du cholestérol total et/ou du LDL-cholestérol et d'hypertriglycéridémies. Une statine a été débutée dans 4 cas. Le bilan lipidique manquait pour 19 patients. Nous n'avons pas pu évaluer la modification de l'index athérogénique car cette donnée était rarement renseignée. Un événement cardiovasculaire a été rapporté : il s'agissait d'un épisode de syndrome coronarien aigu (ST positif et troponine négatif) survenu 15 jours après la 1ère perfusion chez un patient.

Nous avons également relevé quelques réactions survenant au décours de la perfusion :

- 3 cas de céphalées dont un cas de céphalées en casque associée à des douleurs oculaires soulagées par tramadol.
- 1 cas d'étourdissement et de baisse de la pression systolique au décours de la 6ème perfusion
- 1 cas de vertiges

On note également 1 cas d'anorexie, 1 cas d'asthénie, 1 cas de crampes musculaires, et 2 cas de nausées, vomissements, et/ou diarrhées dont un a nécessité l'instauration d'un traitement par dompéridone.

Les effets indésirables ont par ailleurs été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen ou au CRPV d'Amiens lorsque cela n'avait pas été fait.

La tolérance n'est pas significativement différente (notamment en termes de nombre d'effets indésirables total, d'effets indésirables graves, et de nombre d'effets indésirables par type) selon l'âge des patients, le fait de recevoir du TCZ en monothérapie ou en association, le fait que les patients soient naïfs de biomédicament ou d'anti-TNF- α ou bien qu'ils aient déjà reçu au moins une ligne de biomédicament ou au moins un anti-TNF- α .

	Nombre de cas	Nombre de cas pour 100 PA
Infections	18	44,68
Cytolyses	12	29,78
Transaminases $\leq 2N$	9	22,34
$2N < \text{Transaminases} \leq 3N$	3	7,45
Neutropénies	5	12,41
$500 \leq \text{PNN} < 1000/\text{mm}^3$	2	4,96
$1000 \leq \text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$	2	4,96
$\text{PNN} \geq 1500/\text{mm}^3$	1	2,48
Thrombopénies	3	7,45
Dyslipidémies	13	32,27
Réactions à la perfusion	5	12,41
Etourdissement / hypotension	1	2,48
Vertiges	1	2,48
Céphalées	3	7,45
Autres		
Troubles digestifs	2	4,96
Anorexie	1	2,48
Asthénie	1	2,48
Crampes musculaires	1	2,48
Epigastralgie	1	2,48
Dyspnée	1	2,48
Déficit moteur	1	2,48
Spasme coronaire	1	2,48

Tableau 11. Effets indésirables recensés chez les patients inclus dans notre étude

IV. DISCUSSION

Cette étude observationnelle rapporte l'expérience de 4 centres hospitaliers concernant l'utilisation du TCZ en pratique quotidienne chez les patients atteints de PR. Le principal intérêt de cette étude « vraie vie » est de confronter nos résultats avec ceux des études contrôlées randomisées et d'enrichir la base de données relative à l'utilisation de ce récent biomédicament dans la PR en conditions réelles.

Dans notre étude, on observe une efficacité clinique et biologique d'apparition rapide (dès la première perfusion), qui se traduit notamment par une diminution des paramètres cliniques (DAS 28 VS, NAD, NAG, EVA maladie/douleur, DM) et biologiques (VS et CRP). Plusieurs études rapportent une baisse rapide du DAS 28, de la CRP, et de la VS dès la quatrième semaine (ROSE [119], CHARISMA [123], TAMARA [121]). Dans les études AMBITION [114], OPTION [115] et TOWARD [117], la CRP s'est normalisée dès la 2^{ème} semaine. La diminution rapide de la CRP est liée à l'effet intrinsèque du TCZ qui inhibe la sécrétion hépatique des protéines de l'inflammation [16] [11]. La baisse de la CRP pourrait donc entraîner une amélioration réelle mais « artificielle » du DAS 28 CRP. Dans notre étude, l'amélioration du DAS 28 VS reflète mieux l'efficacité du TCZ puisque la VS n'est pas influencée directement par le TCZ.

Dès la première perfusion, 35,14% des patients sont bons répondeurs EULAR, 41,03% des patients sont en rémission et 15,38% des patients sont en LDA. Ces résultats sont également en faveur d'une efficacité d'apparition rapide. La rémission n'est pas seulement liée à l'efficacité du traitement mais aussi à l'activité initiale de la PR. En effet, nous avons vu que les patients ayant une PR d'activité initiale faible ou modérée ont plus de chances d'être en rémission à six mois que les patients qui ont une maladie d'activité forte (cf partie III-3-2). On observe que quasiment la moitié des PR incluses dans notre étude correspond à une activité initiale faible à modérée (47,06%), ce qui pourrait en partie expliquer le fait que presque la moitié des patients sont en rémission. Par ailleurs, on peut remarquer que le TCZ a été prescrit chez 7 patients ayant une PR d'activité faible ($\text{DAS } 28 \leq 3,2$) au moment de leur 1^{ère} perfusion. Pour rappel, le TCZ est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère [102]. Il est possible que ces patients aient reçu une corticothérapie en attendant l'instauration du TCZ, ce qui pourrait expliquer que le DAS 28 relevé le jour de l'initiation du traitement

corresponde à une PR d'activité faible alors que le DAS 28 déterminé le jour où il a été décidé d'instaurer le TCZ correspondait bien à une PR d'activité modérée ou forte. On a montré que les patients qui ont atteint la rémission dès la première perfusion ont plus de chances de l'atteindre aux troisième et sixième mois, idem pour la bonne réponse EULAR. Selon le CRI, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement lorsque $\Delta \text{DAS 28} < 0,6$ à la 12^{ème} semaine [109]. Dans notre étude, un peu plus du tiers des patients qui ne répondaient pas au TCZ à un mois sont devenus bons répondeurs à six mois (3/8). Il serait donc peut-être intéressant de maintenir le traitement pendant au moins six mois chez un patient qui ne répond pas dès la première perfusion. Concernant la littérature, l'étude ROSE [119] a montré dès la première perfusion : 13,2% de bons répondeurs EULAR, 10% de patients en rémission et 16% de patients en LDA. Ces taux sont plus faibles que les nôtres (à part le taux de LDA), ce qui peut en partie s'expliquer par le fait que l'étude ROSE n'a concerné que des patients atteints de PR d'activité modérée à sévère, et que l'effectif de la population étudiée est beaucoup plus important que le nôtre.

Dans notre étude, l'efficacité du TCZ va ensuite augmenter jusqu'au sixième mois de traitement. Elle se traduit à la fois par une amélioration des paramètres cliniques (DAS 28, NAD, EVA maladie/douleur, DM) et biologiques (VS et CRP), et par une augmentation du taux de bons répondeurs EULAR (56,76% à six mois), du taux de patients en rémission (46,15% à six mois), du taux de patients en LDA (17,95% à six mois). Dans la plupart des études (ROSE [119], ACT SURE [120], TAMARA [121]), cette notion d'efficacité croissante jusqu'au sixième mois de traitement est retrouvée. A la 24^{ème} semaine, on observe dans l'étude ROSE [119] : 32,5% de bons répondeurs EULAR, 38,4% de patients en rémission, et 50,7% de patients en LDA.

Au sixième mois de traitement, les taux de bons répondeurs EULAR, de rémissions et de LDA sont plus élevés qu'au premier mois. Cependant, cinq patients (soit 13,5%) qui étaient bons ou modérés répondeurs aux premier et troisième mois ne répondaient plus au TCZ à six mois. Trois d'entre eux avaient atteint la rémission dès la première perfusion, étaient encore en rémission à trois mois et ne l'étaient plus à six mois. La perte d'efficacité observée à six mois chez ces patients pourrait s'expliquer par un échappement thérapeutique précoce dès le troisième mois de traitement. Aucun profil particulier pouvant expliquer cet échappement ne

ressort chez ces patients. On note que quatre d'entre eux étaient traités par l'association TCZ + MTX.

Concernant la rémission au sixième mois, notre étude a identifié une différence significative selon l'EVA maladie à J0. On peut penser que plus l'EVA maladie à J0 est faible, plus les patients ont de chances d'être en rémission au sixième mois. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'EVA maladie rentre en compte dans la formule du DAS 28. Pour voir s'il s'agit d'un facteur prédictif de rémission à six mois, il serait intéressant d'évaluer dans une autre étude le lien entre une EVA maladie à 68 et la rémission à six mois. Cette valeur correspond au seuil qui a le meilleur couple sensibilité et spécificité dans notre étude. On ne peut pas parler de seuil prédictif étant donné que ce seuil n'a jamais été testé dans une autre étude.

Nous avons mis en évidence une différence presque significative en terme de rémission selon l'EVA douleur à J0. Avec un effectif plus important, on pourrait peut-être montrer que plus l'EVA douleur à J0 est faible, plus les patients ont de chances d'être en rémission au sixième mois. L'EVA douleur ne fait pas partie des critères de rémission, il s'agit d'un facteur indépendant du DAS 28. Ici aussi, il serait intéressant d'étudier une EVA douleur à 70 au cours d'une autre étude.

Les EVA maladie / douleur ne sont pas significativement différentes entre les bons répondeurs EULAR à six mois et les autres patients.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de réponse au sixième mois selon le fait que les patients reçoivent du TCZ en monothérapie ou en association à un DMARD (dont le MTX). Dans certaines études (ACT SURE [120], REACTION [124]), la supériorité de l'association TCZ + MTX par rapport au TCZ seul a été démontrée. D'après l'essai ACT-RAY [125], seule une différence significative entre les proportions de patients en LDA a été observée en faveur de l'association TCZ + MTX. Si ce lien entre l'association TCZ + MTX et l'efficacité existe, il n'est pas assez fort pour être mis en évidence dans notre étude à petit effectif.

Dans notre travail, il n'a pas été montré de différence significative en terme d'efficacité selon le fait d'utiliser le TCZ chez les patients naïfs de biomédicament ou après échec d'au moins une ligne de biomédicament, ni selon le fait que les patients soient naïfs d'anti-TNF- α ou non. Nos résultats divergent de la littérature, probablement en raison du faible effectif de notre

population. Nakashima Y et al. [126] a montré un meilleur taux de bonne réponse EULAR dans le groupe de patients naïfs de biomédicament. Selon les études ACT SURE [120] et TAMARA [121], le taux de rémission est meilleur chez les patients naïfs d'anti-TNF- α .

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité à 6 mois selon le nombre d'anti-TNF- α préalables (infliximab, étanercept, adalimumab), ni selon la nature des traitements ciblés antérieurs (abatacept, rituximab, anakinra). Ces résultats sont conformes à la littérature : il n'est pas rapporté de différence d'efficacité, notamment en terme de rémission, selon que les patients aient reçu un, deux ou trois anti-TNF- α avant le TCZ (étude RADIATE [118] par exemple).

Nous n'avons pas observé de différence significative en terme d'efficacité selon l'ancienneté de la PR. L'étude AMBITION [114] a montré plus de rémissions chez les patients dont la PR datait de moins de 2 ans que chez les patients dont la PR était plus ancienne.

Concernant les autres variables (caractère érosif de la PR, statut immunologique, âge par exemples), aucun lien avec la rémission à six mois n'a été mis en évidence dans notre travail, ni dans les grandes études contrôlées. Idem concernant la bonne réponse EULAR à six mois. Cela signifie peut-être qu'il n'existe pas de lien.

Concernant la tolérance, nous avons observé un taux global d'effets indésirables et un taux d'effets indésirables graves quasiment 2 fois plus faibles que dans les études (respectivement 161,33 pour 100 PA *versus* 321,1 pour 100 PA et 7,55 pour 100 PA *vs* 14,6 pour 100 PA d'après Genovese et al. [117]). Le taux d'arrêts pour effet indésirable est identique à celui retrouvé dans la littérature (5,04 pour 100 PA *versus* 5,04 pour 100 PA [117] et 5,8 pour 100 PA [111]). On observe donc un même taux d'arrêts pour effet indésirable malgré un taux d'effets indésirables graves 2 fois plus faible. L'incidence des effets indésirables graves n'est pas significativement différente entre le groupe TCZ + traitements de fond conventionnels et le groupe placebo + traitement de fond [128]; ce taux d'événements indésirables graves sous TCZ n'apparaît pas supérieur à celui observé sous anti-TNF- α [129], [130].

Nous n'avons pas mis en évidence de différence en terme de tolérance selon le fait de recevoir du TCZ en monothérapie ou en association, ni selon le fait que les patients soient naïfs d'anti-TNF- α ou qu'ils aient déjà reçu au moins une ligne d'anti-TNF- α . L'étude ACT RAY [125] a rapporté un taux plus élevé de cytolyses hépatiques dans le groupe TCZ+MTX *versus* MTX

seul. Dans l'étude ACT SURE [120], le groupe de patients naïfs d'anti-TNF- α a présenté une tolérance meilleure que les patients prétraités par anti-TNF- α , notamment en terme d'effets secondaires sévères avec le taux d'infections sévères le plus faible (4,2 pour 100 PA). Le faible effectif de notre étude peut en partie expliquer que nos résultats divergent de la littérature.

Comme c'est le cas dans la littérature, les infections représentent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans notre étude (44,68 cas par 100 PA). Genovese et al. [117] a retrouvé un taux d'infections supérieur (70,7 pour 100 PA). Il s'agit principalement d'infections respiratoires hautes, comme ce qui est décrit dans la littérature. Seule une infection grave a été retrouvée (un érysipèle du membre inférieur droit ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement et à l'instauration d'une antibiothérapie IV) ; elle ne fait pas partie des infections graves les plus souvent citées dans la littérature (pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie, arthrite bactérienne). Bien que plus élevé, le taux d'infections sévères retrouvé dans les essais reste faible : 4,7 pour 100 PA selon van Vollenhoven et al. [111], 5,7 pour 100 PA dans l'étude STREAM [110] ou encore 7,87 pour 100 PA selon l'étude ROSE [119]. On ne peut pas dire que la survenue et la sévérité des infections semblent liées à la neutropénie, c'est ce qui est également décrit dans les études (AMBITION [114], OPTION [115], RADIATE [118], STREAM [110]). Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté dans notre étude ; seulement 6 cas pour 10 552 PA ont été rapportés dans la littérature [108]. Un cas de réactivation d'Herpès a été recensé ; ce type d'infection opportuniste reste rare aussi dans les essais (1,7% [114]). Les études ROSE [119] et STREAM [110] n'ont retrouvé aucun cas d'infection opportuniste (dont la tuberculose). Dans la littérature, le risque infectieux ne semble pas beaucoup plus élevé dans le groupe TCZ + traitements de fond conventionnels par rapport au groupe placebo + traitements de fond conventionnels (4,7 pour 100 PA *versus* 3,9 pour 100 PA [111]), ni supérieur aux anti-TNF- α [110]. En revanche, l'incidence des infections sévères chez les patients ayant reçu préalablement un traitement par anti-TNF- α est plus élevée que chez les patients naïfs d'anti-TNF- α [120]. Par ailleurs, le risque infectieux ne semble pas augmenter avec le temps [131] [132].

Concernant la tolérance hépatique, l'augmentation des transaminases reste modérée. Le taux de cytolyses inférieures ou égales à 3N retrouvé dans notre étude est du même ordre que ce

qui est décrit dans la littérature (18,46% *versus* 10 à 13% des cas [111] [133]). Aucun cas de cytolyse sévère supérieure à 3N n'a été rapporté au cours de notre étude (*versus* 2% à 5% [111] [133] [119]). Cette élévation des transaminases n'est pas associée à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatocellulaire, ceci est également retrouvé dans les études (ROSE [119] ou AMBITION [114] par exemples), y compris à 5 ans [110]. Une augmentation plus importante des transaminases a été observée dans le bras MTX par rapport au bras TCZ [114].

En ce qui concerne la toxicité hématologique, le taux de neutropénies relevé dans notre étude (7,69%) est plus faible que celui retrouvé dans les essais contrôlés (entre 16 et 39%). Il s'agissait majoritairement de neutropénies légères, de grade 1 ou 2 (4,6%), qui survenaient en début de traitement. Seul deux patients ont présenté une neutropénie plus profonde de grade 3, aucun cas de neutropénie sévère de grade 4 n'a été observé. Ces résultats sont du même ordre que ceux de la littérature : les neutropénies de grade 3 sont rares (environ 3% [114] [119]) et les neutropénies de grade 4 restent exceptionnelles, excepté dans l'étude RADIATE [118] qui a montré un taux de neutropénies de grade 4 à 1,5% chez les patients préalablement traités par anti-TNF- α . Aucune thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ n'a été rapportée dans notre travail (*versus* 1,7% [134]).

Le taux de dyslipidémies observé dans notre étude (20%) est proche du taux rapporté dans les essais de phase III (24%). Les paramètres lipidiques augmentent en début de traitement puis atteignent un plateau entre les 12 et 16^{ème} semaines [119] [110]. L'absence de modification de l'index athérogénique peut s'expliquer par le fait que les paramètres inflammatoires diminuent aussi dès le début du traitement [135] [136]. Dans notre étude, on observe que le traitement par TCZ a été instauré chez 41,18% de patients ayant des antécédents cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, troubles du rythme, IDM). Un cas de syndrome coronarien aigu a été recueilli, mais il ne semble pas lié directement au TCZ (bilan lipidique normal). Aucune complication cardiovasculaire associée au TCZ n'a été décrite dans la littérature. Une récente étude a montré une amélioration de la rigidité artérielle sous TCZ après 3 et 6 mois de traitement chez les patients indemnes d'antécédents cardiovasculaires [137]. De telles modifications du profil lipidiques sont aussi observées sous anti-TNF- α , mais contrairement au TCZ, elles semblent plus liées à la correction de l'inflammation qu'à un effet propre des anti-TNF- α [138] [139].

Les réactions à la perfusion étaient bénignes (vertiges, nausées, vomissements, hypotension). Aucun cas de réaction d'hypersensibilité, ni de choc anaphylactique n'a été rapporté dans notre étude. Ces réactions allergiques sévères restent rares dans la littérature (aucun cas décrit dans les études AMBITION [114] et RADIATE [118] par exemples). La plupart des réactions retrouvées dans les études sont des céphalées et hypertension artérielle.

Par ailleurs, aucun cas de néoplasie n'a été rapporté. Ce résultat peut s'expliquer par l'effectif limité de notre population et la courte période de suivi.

Enfin, il convient de pondérer ces observations par les limites de notre travail. Il s'agit d'une étude descriptive et multicentrique, menée dans 4 Centre Hospitaliers, mais incluant un faible effectif de patients. Le DAS 28 constitue un critère d'efficacité partiellement subjectif, sa détermination dépendant en partie de l'auto-évaluation du patient. La pluralité des cliniciens dans l'évaluation clinique réalisée chaque mois représente aussi un biais dans l'analyse des résultats en terme d'efficacité. Concernant la tolérance, la liste des effets indésirables recensés n'est probablement pas exhaustive. Souvent sous-estimés, les effets indésirables ne sont peut-être pas tous retranscrits dans les comptes-rendus d'hospitalisation de jour. De plus, notre faible effectif et le court temps d'exposition limitent l'apparition d'effets indésirables plus rares comme les néoplasies.

CONCLUSION

Notre travail confirme l'efficacité du tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde dans la « vraie vie ». Dans notre étude, l'efficacité du tocilizumab se manifeste rapidement (dès la première perfusion), tant sur le plan clinique que biologique. On peut donc juger de l'efficacité du tocilizumab dès la première perfusion. L'efficacité du tocilizumab augmente globalement jusqu'au sixième mois de traitement, sauf pour une petite proportion de patients qui semble subir un échappement thérapeutique précoce dès le troisième mois de traitement. Ces résultats vont dans le sens de ceux des études randomisées contrôlées.

Dans notre étude, il semble que plus l'EVA maladie soit faible à l'instauration du traitement, plus la probabilité d'atteindre la rémission à six mois soit élevée. A part une EVA maladie faible à l'initiation du traitement, aucun lien avec l'efficacité ne ressort significativement dans notre étude. Contrairement à certaines études contrôlées, notre travail n'a pas rapporté de meilleure réponse au tocilizumab chez les patients naïfs de biomédicament *versus* les patients ayant reçu au moins une ligne de biomédicament, ni chez les patients naïfs d'anti-TNF- α en comparaison aux patients préalablement traités par au moins une ligne d'anti-TNF- α , ni en cas d'utilisation en association au méthotrexate *versus* la monothérapie. Ces liens ne sont peut-être pas suffisamment forts pour transparaître dans une étude à faible effectif telle que la nôtre. On pourrait conclure que ces facteurs de réponse ne sont pas déterminants pour prédire l'efficacité du tocilizumab ; et que pour choisir d'utiliser le TCZ au cours de la PR, il serait peut-être plus intéressant de se baser sur un faisceau d'arguments plutôt que sur un ou plusieurs facteurs précis.

Dans notre étude, la tolérance est globalement bonne. Le profil de tolérance décrit dans notre travail correspond généralement aux données de la littérature. Le rapport bénéfice/risque du tocilizumab semble intéressant. Pour le confirmer, il est nécessaire d'évaluer à long terme l'efficacité et la tolérance en conditions réelles, notamment via le registre national REGATE qui vise à collecter l'ensemble des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par tocilizumab depuis juin 2010.

ANNEXE

INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)

Déambulateur Ustensile spécialement adaptés

Béquilles Chaise spécialement adaptée

Fauteuil roulant

Autres, préciser.....

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer Manger

Se lever marcher

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé Poignée ou barre de baignoire

Siège de baignoire Instrument à long manche pour attraper les objets

Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)

Instrument à long manche

Autres, préciser.....

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène Saisir et ouvrir des objets

Atteindre et attraper Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine.

S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-46

BIBLIOGRAPHIE

- [1] COFER, Rhumatologie, Masson, 4^{ème} édition, 2011 : 171-183.
- [2] Ghozlani I., Achemlal L., Rezqi A., et al.
Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum, 2012; 19: 6-9.
- [3] Morel J., Miossec P., Combe B. et al.
Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC Rhumatologie Orthopédie, 2004 : 218-230.
- [4] Constantin A., Cantagrel A.
Membrane synoviale : des conditions physiologiques à l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde. Implications thérapeutiques.
<http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/membranes.doc> (consulté le 20/03/2013).
- [5] Société Française de Rhumatologie - Dossier arthrose 2005.
http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0_definition.asp (consulté le 23/04/2013).
- [6] Dougados M., Kahan A., Revel M., et al.
Polyarthrite rhumatoïde en 100 questions. NHA communication, Paris, 2005.
- [7] Guglielmi L. Les cytokines et leurs récepteurs. Master 1 Biologie Santé, faculté de médecine.
http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Cytokines.pdf (consulté le 23/04/2013).
- [8] Sany J.
La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. J.L. Eurotext, Editor, 2003, Paris : 298.
- [9] Engler R.
La phase aiguë de l'inflammation : Cytokines et aspects biochimiques de l'inflammation. Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales, 1995 ; 4 : 563-578.
- [10] Bettelli E., Carrier Y., Gao W., et al.
Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature, 2006; 441: 235-8.
- [11] Assier E., Boissier M.C., Dayer J.M.
Interleukine-6: de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. Revue du rhumatisme, 2010 ; 77: 316-22

- [12] Yeo L., Toellner K.M., Salmon M. et al.
Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 2022-8.
- [13] Bedel, R., C. Borg, and J. Wijdenes.
Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'interleukine-6. *Réflexions rhumatologiques*, 2009 ; 118: 179-182.
- [14] Fantuzzi G.
Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 911-9.
- [15] Heinrich P.C., Behrmann I., Müller-Newen G., et al.
Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*, 1998 ; 334 : 97-314.
- [16] Chung CD, Liao J, Liu B, et al.
Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science* 1997 ; 278 : 1803-5.
- [17] Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al.
Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153-60.
- [18] Sattar N,McCarey DW, Capell H, et al.
Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003 ; 108 : 2957-63.
- [19] Ramji D.P., Vitelli A., Tronche F., et al.
The two C/EBP isoforms, IL-6DBP/NF-IL-6 and C/EBP delta/NF-IL6 beta, are induced by IL-6 to promote acute phase gene transcription via different mechanisms. *Nucleic Acids Res*, 1993; 21: 289-94.
- [20] Hirano T., Matsuda T., Turner M., et al.
Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*, 1988; 18: 1797-801.
- [21] Kopf M., Baumann H., Freer G., et al.
Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*, 1994; 368: 339-42.
- [22] Nijsten M.W., De Groot E.R., Ten Duis H.J., et al.
Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet*, 1987; 2 (8564): 921.
- [23] Lipsky P.E.
Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2006; 8 (Suppl 2): S4.
- [24] Gabay C.
Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2006; 8 (suppl 2): S3.

- [25] Jilka R.L., Hangoc G., Girasole G., et al.
Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*, 1992; 257: 88-91.
- [26] De Benedetti F., Rucci N., Del Fattore A., et al.
Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 : 3551-63.
- [27] Le Goff B., Blanchard F., Berthelot J.M., et al.
Rôle de l'interleukine-6 dans les destructions ostéoarticulaires et la perte osseuse systémique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2010 ; 77 (3): 233-238.
- [28] Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., et al.
The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 1177-89.
- [29] Han C., Rahman M.U., Doyle M.K., et al.
Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007; 34: 2177-82.
- [30] Grunfeld G., Palladino M.A.
Tumor necrosis factor: immunologic, antitumor, metabolic and cardiovascular activities. *Adv Intern Med*, 1990 ; 35: 45-72.
- [31] Editorial. Réflexions rhumatologiques, 2009 ; 118 : 172
- [32] Coyral D., Bertin P.
Prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 2004 ; 430: 16.
- [33] Molenaar E.T., Voskuyl A.E., Dinant H.J., et al.
Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*, 2004 ; 50: 36-42.
- [34] Combe B.
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : clinique et diagnostic. *EMC-Appareil Locomoteur*, 2007 ; 40(4) : 1-17
- [35] Tenga G.
La polyarthrite rhumatoïde : une pathologie évolutive invalidante. *Moniteur hospitalier*, 2007: 200.
- [36] Morel J., Combe B.
How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005; 19: 137-46.

- [37] Combe B, Landewe R, Lukas C, et al.
EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 34-45
- [38] Pham T, Fautrel B, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P et al.
Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*, 2005; 72: 222-8.
- [39] Club Rhumatismes et Inflammation. La bibliothèque d'images du CRI.
<http://www.cri-net.com> (consulté le 27/04/2013)
- [40] Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C., et al.
COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 347-56.
- [41] Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al., for the FIN-RACo Trial Group.
Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 2072-81.
- [42] Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., et al.
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010 May 5.
- [43] Carli P., Landais C., Aletti M., Cournac J.M., Poisnel E., Paris J.F.
Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de Médecine Interne*, 2009 ; 30 : 1067-1079.
- [44] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit méthotrexate.
<http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 12/09/2012)
- [45] Capell H.A., Madhoc R., Hunter J.A. et al.
Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 797-803
- [46] Svensson B., Boonen A., Albertsson K., Van der Heijde D., Hafström I.
Low dose prednisolone in addition for the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 3360-70.
- [47] Kirwan J.
Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr* 2007; 1:CD006356.

- [48] Van Everdingen A. et al.
The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheumatism*, 2004 ; 51: 233-238.
- [49] EL Badri, Rostom S., Bahiri R.
La corticothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde. *Espérance Médicale*, 2011 ; 175 : 21-22.
- [50] Editorial.
Le méthotrexate est toujours le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2009; 76: 819-822.
- [50] Tugwell P., Pincus T., Yocum D.
Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 1995; 333: 137-141.
- [51] Strand V., Cohen S., Schiff M., et al.
Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 2542-2550.
- [52] Braun J. et al.
Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheumatism*, 2008; 58: 73-81.
- [53] Suarez-Almazor M.E., Belek E., Shea B., et al.
Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
- [54] Furst D.E., Erikson N., Clute L., et al.
Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1990; 17 : 1628-1635.
- [55] Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M., et al.
A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000 ; 39 : 655-665.
- [56] F. Sanguinet, S. Neveu, C. Richez, T, et al.
Évaluation de l'efficacité clinique et radiologique du méthotrexate, en monothérapie, chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) et naïfs de méthotrexate. Présenté au 22^{ème} congrès français de rhumatologie, 2009 ; Poster 141.
- [57] Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al.
A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*, 2000; 343: 1586-1593.

- [58] Breedveld F., Kavanaugh A.F., Cohen S.B. et al.
Early treatment of Rheumatoid Arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 4096.
- [59] Kremer J., Genovese M., Cannon G.W., et al.
Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*, 2004 ; 31 : 1521-1531.
- [60] Perdriger A., Combe B.
Le léflunomide: mise au point sur son utilisation actuelle. *La Lettre du Rhumatologue*, 2005 : 312 (sous presse).
- [61] Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. et al.
Comparison of Etanercept and methotrexate alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*; 2006; 54: 1063-74.
- [62] Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., et al.
The Premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 26-37.
- [63] St Clair EW., Van der Heijde DM., Smolen JS., et al.
Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3432-43.
- [64] Mariette X., Cazals-Hatem D., Warszawski J., Liote F., et al.
Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*, 2002; 99: 3909-3915.
- [65] Cohen S., Cannon GW., Schiff M., et al.
Two-year, blinded, randomized, controlled trial with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1984-92.
- [66] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit léflunomide, 2009. <http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 12/09/2012)
- [67] Li EK., Tam L.S., Tomlinson B.
Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*, 2004; 26: 447-459.
- [68] Smolen JS., Emery P., Kalden JR., at al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl*, 2004; 71: 13-20.

- [69] Sharp JT., Strand V., Leung H., et al.
Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000; 43: 495- 505.
- [70] Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R., et al.
Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*, 2001; 60: 913-923.
- [71] Emery P., Breedveld FC., Lemmel EM., et al.
A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000; 39 : 655-665.
- [72] Kalden J., Antoni C., Alvaro-Gracia JM., et al.
The use of combination of leflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2005; 32: 1620-1631.
- [73] Finckh A., Dehler S., Gabay C.
The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 33–39.
- [74] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit sulfasalazine, 2011. <http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 12/09/2012)
- [75] MacConkey B., Amos RS., Butler EP. et al.
Salazopyrine in rheumatoid arthritis. *Agent Actions*, 1978; 8: 226-231.
- [76] Master 1 Sciences, Technologies et Organisation de la Santé, Université d'Angers. www.masterbiologie.fr/M1_web/index2.php?id=5&p=8 (consulté le 17/02/2013).
- [77] St Clair EW., Van der Heijde DM., Smolen JS., et al.
Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3432–43.
- [78] Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V., et al.
Comparison of etanercept and methotrexate alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two years clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1063–74.
- [79] Furst DE., Schiff MH., Fleischmann RM., et al.
Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*, 2003; 30: 2563-2571.
- [80] Falgarone G., Duclos M., Boissier M.C.
Anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde et pratique courante. *Rev Rhum*, 2007; 74: 1227–30.

- [81] Finckh A., Simard J.F., Gabay C., Guerne PA.
Evidence for differential acquired drug resistance to antitumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65:746-52
- [82] Brocq O., Plubel Y., Breuil V., et al.
Etanercept – infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti-TNFalpha. *Presse Med*, 2002; 31: 1836– 9
- [83] Haute Autorité de Santé. RoActemra. Avis de la Commission de transparence, 2009.
www.has-sante.fr/portail/jcms/c_854698/en/roactemra-ct6352 (consulté le 02/05/2013)
- [84] Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al.
Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295 : 2275–85.
- [85] Tubach F., Salmon D., Ravaud P., Allanore Y., et al.
Risk of tuberculosis is higher with antitumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 1884–94.
- [86] Carmona L., Gomez-Reino JJ., Rodriguez-Valverde V., et al.
Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1766–72.
- [87] Setoguchi S., Solomon D.H., Weinblatt M.E., et al.
Tumor necrosis factor alpha antagonists use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757-64.
- [88] Wolfe F., Michaud K.
The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433–9.
- [89] Mariette X., Tubach F., Ravaud P., et al.
Patients on anti-TNF have an increased risk of lymphoma compared to the general population. Results of the French-year prospective Ratio observatory. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67(Suppl. II): 323.
- [90] Nixon R., Bansback B., Brennan A.
The efficacy of inhibiting tumor necrosis factor and interleukin-1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 1140-1147.

- [91] Fleischmann R., Stern R., Iqbal I.
Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*, 2004 ; 4 : 1333-1344.
- [92] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit anakinra, 2002.
<http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 15/09/2012)
- [93] Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., et al.
The efficacy and safety of rituximab inpatients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1390-400
- [94] Smolen JS., Keystone EC., Emery P., Breedveld FC., et al.
Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 143-50.
- [95] Sibilia J., Gottenberg JM., Mariette X.
Le rituximab : une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2008 ; 75 : 782-789.
- [96] Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous rituximab.
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/rituximab/2_Traitement_Initial_Rituximab.pdf
(consulté le 25/08/2012)
- [97] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit abatacept, 2007.
<http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 15/09/2012)
- [98] Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Synthèse des recommandations. 2007 : 2-9.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-encharge-initiale?xtmc=polyarthrite%20rhumatoide&xtcr=1 (consulté le 03/09/2012)
- [99] Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Synthèse des recommandations. 2007 : 2-9.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-encharge-initiale?xtmc=polyarthrite%20rhumatoide&xtcr=1 (consulté le 03/09/2012)
- [100] Catala I., Desmoulins C.
ADACTA : première comparaison directe anti IL6-anti TNF en monothérapie dans la PR. 8 juin 2012. <http://www.medscape.fr/rhumatologie/articles/1411765/> (consulté le 23/05/2013)
- [101] Schiff M.
Abatacept SC versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from the AMPLE study. Oral presentation 0022, jeudi 7 juin, Eular 2012.

- [102] European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit tocilizumab, 2009. <http://www.ema.europa.eu/> (consulté le 03/10/2012)
- [103] Toussirot E.
Blocage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde. Résultats des essais cliniques. *Réflexions rhumatologiques*, 2009 ; 188: 187-192.
- [104] Bergman GJ., Hochberg MC., Boers M., et al.
Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*, 2010 Jun ; 39(6) : 425-41.
- [105] Nishimoto N., Terao K., Mima T., Nakahara H., Takagi N., Takeuchi T.
Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*, 2008; 112: 3959-64.
- [108] Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H., et al.
Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(suppl3): 567.
- [109] Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous tocilizumab.
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index_tocilizumab.asp (consulté le 16/09/2012).
- [110] 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 Oct; 68(10): 1580-4.
- [111] Van Vollenhoven R., Siri D., Furie R.
Long-term safety and tolerability of tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and mean treatment duration of 2,4 years. *Arthritis rheumatoid*, 2009; 60: 731.
- [112] Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. and al.
Toxicity, pharmacokinetics and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol*, 2003; 30: 1426-35.
- [113] Choy E., Isenberg DA., Garrood T., et al.
Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 3143-50.

- [114] 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010; 69: 88-96.
- [115] 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
- [116] Kremer J., Fleischmann RM, Halland AM, et al.
Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the LITHE study. *European Musculoskeletal Review*, 2012; 7(2): 108–11.
- [117] Genovese M., 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. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 2968-80.
- [118] Emery P., Keystone E., Tony HP., et al.
IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to antitumour necrosis factor biological: results from a 24 week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-23.
- [119] Yazici Y., Curtis JR., Ince A., Baraf H., Malamet RL., Teng LL., Kavanaugh A.
Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012 Feb; 71(2): 198-205.
- [120] Bykerk V., et al.
Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136.
- [121] Burmester G., 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 IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*, 2011 May; 70(5): 755-9.
- [122] Lexique de Pharmacovigilance, Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux, <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm> (consulté le 10/04/2013).
- [123] Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., et al.
Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2817-29.

- [124] Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al.
Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)*, 2011 Oct; 50 (10): 1908-15.
- [125] Dougados M., Kissel K., Sheeran T., et al.
Adding tocilizumab or switching tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*, 2011-201282
- [126] Nakashima Y., kondo M., Harada H. et al.
Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Modern Rheumatology*, 2010: 343-52.
- [127] Genovese M., McKay J.D., Nasonov E.L. 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.
- [128] Smolen J.S., Beaulieu A.D., 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.
- [129] Yoshida K., Tokuda Y., Hosaka K. et al.
Drug survival and safety of tocilizumab in comparison to TNF inhibitors including use as second biologic agent. Presented at the European congres of Rheumatology, 2010.
- [130] Campbell L., Chen C., Parker R., et al.
Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treatedwith tocilizumab : a systematic literature review and meta-analysis of randomised trials. Presented at the Annual European Congres of Rheumatology, 2010.
- [131] Nishimoto N., Ito K., Takagi N. et al.
Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*, 2010; 20: 222.
- [132] Genovese M., Sebba A., Ruppert-Roth A. et al.
Safety and tolerability of tocilizumab in long-term extension studies of rheumatoid arthritis. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, 2010; Poster 411.

- [133] An M.M., 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.
- [134] Aarat M Patel and Larry W Moreland.
Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: A review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther*, 2010; 4: 263–278.
- [135] Genovese M., Smolen J., Emery P. et al.
Lipid and inflammatory biomarker profiles in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis: Analysis for five 3 clinical trials. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 331.
- [136] Oldfield V., Dhillon S., Plosker G.L. et al.
Tocilizumab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2009; 69 : 609.
- [137] Kume K., Amano K., Yamada S. et al.
Tocilizumab improves arterial stiffness compared with others biologics in rheumatoid arthritis. Open label randomized cohort study. Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, 2010.
- [138] McInnes I., Lee J.S., Giles J. et al.
Lipid and inflammation parameters : A translational, randomized placebo-controlled study to evaluate effect of Tocilizumab: The MEASURE Study. Presented at the Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, 2010.
- [139] Hansel B., Bruckert E.
Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrino*, 2010; 71: 257.

RESUME

Titre : Facteurs prédictifs de réponse et données de tolérance du tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) représente le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Actuellement, le rhumatologue dispose d'un large choix de biomédicaments disponibles pour le traitement de la PR en seconde intention après échec ou intolérance du méthotrexate, dont le tocilizumab (TCZ) qui est le premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 6.

Notre étude observationnelle, descriptive et multicentrique a pour principal objectif de déterminer les facteurs prédictifs de réponse au tocilizumab (RoActemra®) au cours de la PR. L'identification d'un profil de patients répondeurs au TCZ pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers le TCZ pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autre part de diminuer le risque d'échec du TCZ chez les autres patients pour lesquels sera préféré alors un autre biomédicament que le TCZ. Ce travail vise également à évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ dans une population de patients atteints de PR en conditions réelles d'utilisation.

Notre étude confirme dans la « vraie vie » l'efficacité rapide (dès la première perfusion) et croissante du TCZ dans le temps, ainsi que la bonne tolérance de ce biomédicament au cours de la PR. A part l'EVA maladie qui semble plus faible à l'instauration du TCZ chez les patients en rémission à 6 mois par rapport aux autres patients, aucun lien avec l'efficacité ne ressort significativement dans notre travail. Les facteurs mis en évidence dans certaines études contrôlées ne sont peut-être pas suffisamment déterminants pour transparaître dans une étude à faible effectif telle que la nôtre. Pour choisir d'utiliser le TCZ au cours de la PR, il serait donc peut-être plus intéressant de se baser sur un faisceau d'arguments plutôt que sur des facteurs précis.

Mots-clés : tocilizumab, interleukine 6, polyarthrite rhumatoïde, anticorps monoclonal, cytokines.

Nom - Prénom de l'étudiant : DICK Lucie

Nom du Président de Jury : Monsieur le Docteur Rémi VARIN

Date de soutenance de la thèse : 1^{er} juillet 2013

Mention :

VU, le Président de Jury,

**VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,**

RESUME

Titre : Facteurs prédictifs de réponse et données de tolérance du tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) représente le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Actuellement, le rhumatologue dispose d'un large choix de biomédicaments disponibles pour le traitement de la PR en seconde intention après échec ou intolérance du méthotrexate, dont le tocilizumab (TCZ) qui est le premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 6.

Notre étude observationnelle et multicentrique a pour principal objectif de déterminer les facteurs prédictifs de réponse au tocilizumab (RoActemra®) au cours de la PR. L'identification d'un profil de patients répondeurs au TCZ pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers le TCZ pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autre part de diminuer le risque d'échec du TCZ chez les autres patients pour lesquels sera préféré alors un autre biomédicament que le TCZ. Ce travail vise également à évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ dans une population de patients atteints de PR en conditions réelles d'utilisation.

Notre étude confirme dans la « vraie vie » l'efficacité rapide (dès la première perfusion) et croissante du TCZ dans le temps, ainsi que la bonne tolérance de ce biomédicament au cours de la PR. A part l'EVA maladie qui semble plus faible à l'instauration du TCZ chez les patients en rémission à 6 mois par rapport aux autres patients, aucun lien avec l'efficacité ne ressort significativement dans notre travail. Les facteurs mis en évidence dans certaines études contrôlées ne sont peut-être pas suffisamment déterminants pour transparaître dans une étude à faible effectif telle que la nôtre. Pour choisir d'utiliser le TCZ au cours de la PR, il serait donc peut-être plus intéressant de se baser sur un faisceau d'arguments plutôt que sur des facteurs précis.

Mots-clés : tocilizumab, interleukine 6, polyarthrite rhumatoïde, anticorps monoclonal, cytokines.