

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Saad DAHLEB Blida-1

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



Thèse d'exercice de fin d'études présentée en vue de l'obtention du diplôme de  
« Docteur en Pharmacie »

THEME :

**Utilisation du Tocilizumab chez les  
Patients Atteints de Polyarthrite  
Rhumatoïde**

Session : septembre 2022

Soutenue par :

- NIATI Aicha.
- OUARED Malak.

Jury d'évaluation :

Président de jury : Pr.REGGABI.K. Maitre de conférences en pharmacologie

Encadré par : Dr.BRIKI.A. Maitre assistante en pharmacologie

Co-encadré par : Dr.Louazani.C. Maitre assistante en Médecine physique  
rééducation et réadaptation fonctionnelle

Examinatrice :

Dr.Benhamida.S : Maitre assistante en pharmacologie

Dr.Menouar.N : Pharmacienne spécialiste en chimie analytique



## *Remerciements*

D'abord nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.

Nous tenons également à vous remercier DR. Briki notre promotrice .pour nous voir confié ce travail. Vos connaissances, vos qualités professionnelles, vos compétences sont d'une valeur inestimable et ont enrichi ce travail.

Nous voulons également remercier PR. Boukara chef de service de rééducation fonctionnelle à Frantz fanon blida, pour votre précieuse collaboration et disponibilité.

Nos remerciements les plus profonds s'adressent au DR.Louazani.C, médecin spécialiste en médecine physique au niveau du service de rééducation fonctionnelle. Merci de nous avoir ouvert les portes de votre service et de nous voir aidé et permis de travailler en toute aisance. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Nos remerciements s'adressent également à tout le personnel de service de rééducation fonctionnelle à Frantz fanon blida qui nous a soutenus dans l'élaboration de ce mémoire, et à tous les patients qui ont accepté de participer à notre étude.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury

Pr. REGGABI.K pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Dr.Benhamida.S et Dr.Menouar.N pour l'honneur que vous le faites d'accepter de faire partie de notre jury de thèse, merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance .

Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs qui ont contribué à la formation et l'encadrement dont nous avons bénéficié tout au long de notre cursus en pharmacie.

Enfin nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*MERCI*

# Dédicaces

*I dedicate this modest work to my parents **Lyes** and **Nacera** whom i look up to.*

*I wouldn't be here without you two. I love and admire you enormously and I'll make it my life's mission to make you proud of having me.*

*To my dear family, my brothers **Nazim** and **Aziz**, and to my friends.*

*Thank you for being there for me and supporting me throughout everything.*

*i love you all very much.*

*For my partner, **Aicha**. You made this journey worth going through.*

*I believe we did our best to support and bring the best out of each other and I'm proud of us.*

*To everyone who provided mental or physical support, helping us make a difference, truly!*

*I appreciate you.*

**MALAK**

*Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant. Paix et salut sur Son Prophète.*

*Je remercie tout d'abord le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.*

*Je dédie cette thèse...*

*A ma chère mère **Bouchahda Cherifa**, A mon cher père **Niati Ahmed** : tenter de décrire mes sentiments envers vous serait obsolète, aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre fille. Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi. J'espère qu'en ce jour l'un de vos rêves se réalise à travers moi.*

*Je vous dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu vous préserver et vous accorder longue vie, santé et bonheur ; qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers vous.*

*A mon cher mari **Omar**,*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir ce travail. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

*J'espère te combler et te rendre toujours heureux. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A toi Khadîdja, ma Khadîdja je ne trouverais jamais de mot pour te décrire tout l'amour et la considération que je te porte. Avoir une sœur comme toi c'est vivre dans le bonheur et la joie, merci d'être toujours là pour moi ; tu es mon âme-sœur.*

*Je te dédie ce travail, en souvenir de toute la complicité et la tendresse qui nous unissent*

*A mes sœurs, A mes frères, A mes neveux et nièces, A ma famille, toute ma famille...*

*Que ce travail soit l'expression de ma profonde affection, je vous remercie pour le soutien et pour l'encouragement que vous m'avez accordé.*

*A toi Malak, pour ton amitié innocente, pour tes encouragements, pour tous les instants inoubliables que nous avons vécus ensemble, pour tous les obstacles que nous avons surmontés pour réaliser ce travail, Je t'en remercie.*

*A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur*

**AICHA**

## *Tables de matières*

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VIII</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE I: Pharmacologie clinique .....</b>	<b>4</b>
I. Définition .....	5
II. Objectifs et missions de la pharmacologie clinique .....	5
III. Iatrogénie médicamenteuse .....	7
III.1. Définition.....	7
III.2. Effets indésirables d'un médicament (EI) .....	7
III.3. Erreur médicamenteuse (EM).....	7
III.4. Événement indésirable médicamenteux (ou événement iatrogène médicamenteux) « EIM » ...	7
IV. Le pharmacologue clinicien .....	8
IV.1. Définition .....	8
IV.2. Rôle du pharmacologue clinicien.....	8
<b>CHAPITRE II: Etude de la polyarthrite rhumatoïde.....</b>	<b>10</b>
I. Maladies inflammatoires.....	11
I.1. Définition .....	11
I.2. Classification.....	11
II. Maladies inflammatoires auto immunes.....	11
II.1. Définition.....	11
II.2. Classification .....	12
III. Rhumatismes inflammatoires .....	12
III.1. Définition.....	12
III.2. Classification .....	13
IV. Polyarthrite rhumatoïde.....	14
IV.1. Définition .....	14
IV.2. Épidémiologie .....	14
IV.3. Étiologie et facteurs de risques.....	15
IV.4. Physiopathologie .....	15

IV.5. Manifestations cliniques et circonstances de découverte .....	16
IV.6. Diagnostic .....	18
V. Complications et évolution.....	20
<b>CHAPITRE III: Traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde .....</b>	<b>22</b>
I. Objectif .....	23
II. Types et modalités .....	23
II.1. Thérapeutique symptomatique ou « traitement de la crise » .....	23
II.2. Thérapeutique dite de fond ou« Traitement de fond ».....	24
III. Traitement de la crise .....	24
IV. Traitement de fond .....	26
IV.1. Traitement de fond classique « conventionnel » .....	26
IV.2. Traitement de fond biologique « Biothérapie ».....	29
V. Stratégie thérapeutique .....	36
<b>CHAPITRE IV:Tocilizumab : pharmacologie clinique et iatrogénie médicamenteuse</b>	<b>37</b>
.....	
I. Structure chimique et identification de la molécule.....	38
II. Présentation pharmaceutique .....	39
III. Mécanisme d'action .....	40
IV. Propriétés pharmacocinétiques.....	41
V. Indications thérapeutiques .....	42
VI. Posologie et mode d'administration.....	43
VII. Étude de l'iatrogénie médicamenteuse .....	43
VII.1. Effet indésirable.....	44
VII.2. Contres indications .....	44
VII.3. Intéraction médicamenteuse.....	45
VIII. Populations particulières .....	46
VIII.1. Influence des états physiologiques sur l'activité pharmacologique du Tocilizumab .....	46
VIII.2. Influence des états pathologiques sur l'activité du Tocilizumab .....	47
IX. Traitement par Tocilizumab.....	48
X. Conseils au patient.....	50
<b>PARTIEPRATIQUE.....</b>	<b>53</b>
I. Objectifs.....	54
II. Matériels et méthodes .....	54
II.1. Matériels .....	54

II.1.1 Description de l'étude.....	54
II.1.2 Description de la population étudiée.....	54
II.2. Méthodes.....	55
II.2.1 Intégration au sein du service .....	55
II.2.2 Établir une relation de confiance avec l'équipe médicale.....	55
II.2.3 Établir une relation de confiance avec les patients .....	55
II.2.4 Élaboration d'un programme d'étude .....	55
III. Résultats .....	65
III.1. Paramètres sociodémographiques .....	65
III.1.1 Répartition selon l'âge.....	65
III.1.2 Répartition selon le sexe.....	66
III.1.3 Répartition selon l'habitat .....	67
III.1.4 Répartition selon la consommation du tabac .....	68
III.2. Paramètres morphologiques .....	70
III.2.1 Répartition selon l'indice de masse corporelle.....	70
III.3. Répartition selon les antécédents.....	72
III.4. Répartition selon la comorbidité .....	74
III.5. Bilan diagnostic.....	77
III.5.1 Répartition selon les circonstances de découverte .....	77
III.5.2 Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et la pose du diagnostic.....	79
III.5.3 Répartition selon l'indication de la biothérapie.....	80
III.5.4 Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ ..	81
III.6. Répartition selon les signes biologiques.....	83
III.7. Traitements médicamenteux.....	85
III.7.1 Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ.....	85
III.7.2 Traitement thérapeutique par TCZ .....	87
III.7.2.1 Répartition selon la dose administrée de TCZ.....	87
III.7.2.2 Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente.....	88
III.7.2.3 Répartition selon le traitement médicamenteux simultané avec TCZ.....	89
III.7.2.4 Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique .....	91
III.8. Iatrogénie et risques majeurs .....	92
III.8.1 Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ.....	92
III.9. Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ .....	97
III.10. Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ .....	99
IV. Discussion .....	100

V. Limites de l'étude .....	106
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>107</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>110</b>
<b>Annexe 1 : Fiche technique page 1 .....</b>	<b>111</b>
<b>Annexe 2 : Fiche technique page 2.....</b>	<b>112</b>
<b>Annexe 3 : Fiche technique page 3.....</b>	<b>113</b>
<b>Annexe 4 : Fiche technique page 4.....</b>	<b>114</b>
<b>Annexe 5 : Fiche remplie page 1 .....</b>	<b>115</b>
<b>Annexe 6 : Fiche remplie page 2 .....</b>	<b>116</b>
<b>Annexe 7 : Fiche remplie page 3 .....</b>	<b>117</b>
<b>Annexe 8 : Fiche remplie page 4 .....</b>	<b>118</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....</b>	<b>119</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>126</b>

## *A/ Liste des abréviations*

- Ac : anticorps
- ACG : arthrite à cellule géante
- ACPA : anticorps anti protéine citrulliné
- ADN : acide désoxyrébonucléique
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AJI : arthrite juvénile idiopathique
- AJIp : arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- AJIs : arthrite juvénile idiopathique systémique
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- Anti-TNFalpha : anti TNF alpha
- BCG : bilié calmetteguerin
- bDMARDs : biological disease modifying antirheumatic drugs
- CAR-T : cellules T à récepteurs antigénique chimérique
- CCP : peptide citrique citrulliné
- CDR : régiondéterminant la complémentarité
- CHO : ovaire de hamster chinois
- Cp : comprimé
- CRP : protéine C réactive
- csDMARDs :conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs
- CYP-450 : cytochrome P 450
- DAS : Disease Activity Score
- EI : effet indésirable
- EIM : événement indésirable médicamenteux
- EM : erreur médicamenteuse
- EPO : érythropoétine
- EULAR : European League Against Rheumatism
- Ex : exemple
- FDA : Food and Drug Administration
- FR : facteur rhumatoïde
- FSH : folliculestimulating hormone
- GB : globule blanc

- G-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
- HAQ : healthassessmentquestionnaire
- HCG : gonadotrophine chorionique humaine
- HTA : hypertention artérielle
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- IDR : Intra Dermo Réaction
- IgG1 : immunoglobuline de type G1
- IL : interleukine
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- ITK : inhiibiteur de tyrosine kinase
- IV : intra veineuse
- JAK : janus kinase
- LH : hormone lutéinisante
- MB : métabolisme basal
- MTX : méthotrexate
- OMS : organisation mondiale de la santé
- PPR : plan de prévention des risques majeurs prévisibles
- Pqtt : plaquette
- PR : polyarthrite rhumatoïde
- ROR :rougeole-oreillons-rubéole
- SC : sous cutanée
- SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
- SRC :schéma régional des carrières
- SSZ : sulfasalazine
- TA : transaminase
- TCZ : tocilizumab
- TNF-alpha : tumornecrosis factor
- TSH : thyroidstimulating hormon
- VHB : virus de l'hépatite B
- VHC : virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VS : vitesse de sédimentation

## *B/ Liste des figures*

<b>Figure N° 1</b> : Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables. D'après Morimoto et al. (10).....	8
<b>Figure N° 2</b> : Une articulation touchée par la PR(24).....	16
<b>Figure N° 3</b> : Manifestation clinique de la polyarthrite rhumatoïde.(19) .....	18
<b>Figure N° 4</b> : Prise en charge thérapeutique de la PR.(69) .....	36
<b>Figure N° 5</b> : Structure du Tocilizumab.(70,72) .....	38
<b>Figure N° 6</b> : Solution à diluer pour perfusion de Tocilizumab .(5) .....	39
<b>Figure N° 7</b> : Stylo pré-remplie Tocilizumab(71) Figure N° 8: Seringue pré-remplieTocilizumab(71).....	40
<b>Figure N° 9</b> : Récepteur soluble d l'IL-6 (76).....	40
<b>Figure N° 10</b> : Mécanisme d'action du Tocilizumab (70) .....	41
<b>Figure N° 11</b> : Répartition des patients selon l'âge.....	65
<b>Figure N° 12</b> : Répartition des patients selon le sexe.....	66
<b>Figure N° 13</b> : Répartition des patients selon leurs habitats .....	68
<b>Figure N° 14</b> : Répartition selon la consommation du tabac .....	69
<b>Figure N° 15</b> : Répartition selon l'indice de masse corporelle .....	71
<b>Figure N° 16</b> : Autres antécédents .....	73
<b>Figure N° 17</b> : Répartition selon la comorbidité. ....	75
<b>Figure N° 18</b> : Répartition selon les circonstances de découverte .....	78
<b>Figure N° 19</b> : Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et le diagnostic.....	79
<b>Figure N° 20</b> : Répartition selon l'indication de la biothérapie .....	81
<b>Figure N° 21</b> : Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ .....	82
<b>Figure N° 22</b> : Répartition selon les signes biologiques .....	84
<b>Figure N° 23</b> : Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ.....	86
<b>Figure N° 24</b> : Répartition selon la dose de TCZ.....	87
<b>Figure N° 25</b> : Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente .....	88
<b>Figure N° 26</b> : Répartition selon le traitement médicamenteux simultané avec TCZ .....	90
<b>Figure N° 27</b> : Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique .....	91
<b>Figure N° 28</b> : Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ .....	95
<b>Figure N° 29</b> : Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ.....	98
<b>Figure N° 30</b> : Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ99	

## *C/ Liste des tableaux*

<b>Tableau N° 1 :</b> Les valeurs des marqueurs biologiques lors d'une PR.(32) .....	19
<b>Tableau N° 2 :</b> Les agents anti TNF alpha dans le traitement la PR .(31,48–50).....	30
<b>Tableau N° 3:</b> L'abatacept dans le traitement de la PR. (31,51–53).....	31
<b>Tableau N° 4:</b> Les effets secondaires et précautions d'emploi de l'abatacept dans le traitement de la PR.(31,51–53) .....	31
<b>Tableau N° 5:</b> Le rituximab dans le traitement de la PR.(32, 49,57).....	32
<b>Tableau N° 6:</b> Effets secondaires et précautions d'emploi du rituximab.(32, 49,57).....	32
<b>Tableau N° 7:</b> Les inhibiteurs des janus kinases dans le traitement de la PR.(58–60) .....	34
<b>Tableau N° 8:</b> Effets secondaires et précautions d'emploi des inhibiteurs des janus kinases.(58–61) .....	34
<b>Tableau N° 9:</b> Autres médicaments contre la PR. (62–65).....	35
<b>Tableau N° 10 :</b> Les paramètres biologiques utilisés pour le suivi de la PR. ....	58
<b>Tableau N° 11 :</b> Historique médicamenteux des patients. ....	59
<b>Tableau N° 12 :</b> Les principaux effets indésirables de Tocilizumab. ....	61
<b>Tableau N° 13 :</b> Les tranches d'âge des patients traités par TCZ.....	65
<b>Tableau N° 14 :</b> Sexe des patients traités par TCZ. ....	66
<b>Tableau N° 15 :</b> Répartition des patients selon leurs habitats.....	67
<b>Tableau N° 16 :</b> Répartition selon la consommation du tabac.....	68
<b>Tableau N° 17 :</b> Répartition selon l'indice de masse corporelle.....	70
<b>Tableau N° 18 :</b> Répartition selon les antécédents.....	72
<b>Tableau N° 19 :</b> Répartition selon la comorbidité .....	74
<b>Tableau N° 20 :</b> Répartition selon les pathologies sous-jacentes .....	76
<b>Tableau N° 21 :</b> Répartition selon les circonstances de découverte .....	77
<b>Tableau N° 22 :</b> Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et le diagnostic.....	79
<b>Tableau N° 23 :</b> Répartition selon l'indication de la biothérapie.....	80
<b>Tableau N° 24 :</b> Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ.....	81
<b>Tableau N° 25 :</b> Répartition selon les signes biologiques.....	83
<b>Tableau N° 26 :</b> Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ.....	85
<b>Tableau N° 27 :</b> Répartition selon la dose de TCZ .....	87
<b>Tableau N° 28 :</b> Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente .....	88

<b>Tableau N° 29</b> : Répartition selon le traitement médicamenteux simultané avec TCZ.....	89
<b>Tableau N° 30</b> : Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique.....	91
<b>Tableau N° 31</b> : Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ.....	94
<b>Tableau N° 32</b> : Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ.....	97
<b>Tableau N° 33</b> : Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ .....	99

# Introduction

## Introduction

Le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) est un ensemble d'affections qui touchent les articulations dont le processus physiopathologique est un mécanisme d'origine auto-immune ou inflammatoire.

La polyarthrite rhumatoïde est le plus grave et le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques au monde, avec environ 3 millions personnes atteintes en Algérie. Selon l'Haute Autorité de Santé française la proportion des femmes atteintes est deux à trois fois plus élevée que celle des hommes. Elle représente de ce fait un véritable problème de santé publique en termes de coût et de morbi-mortalité.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a pour objectif de diminuer l'inflammation, réduire la destruction des articulations et de permettre aux malades de conserver une qualité de vie optimale. Il comporte deux phases; en premier lieu le traitement symptomatique par les antalgiques et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) pour soulager la douleur et réduire l'inflammation et en second lieu le traitement de fond conventionnels dits csDMARDs (conventionalsyntheticDisease-modifyingantirheumaticdrugs); par méthotrexate (le médicament de fond de référence de la polyarthrite rhumatoïde), léflunomide, hydroxychloroquine et sulfasalazine ... pour ralentir la progression de la maladie et protéger les articulations et les autres tissus de dommages permanents.

En cas d'échec des traitements de fond traditionnel, il est fait appel aux traitements de fond biologiques bDMARDs (biological Disease-modifyingantirheumaticdrugs) qui sont plus efficaces et généralement mieux tolérés car elles ne bloquent pas l'ensemble du système immunitaire mais elles agissent spécifiquement sur certains médiateurs de l'immunité.

Les biothérapies sont considérées comme une véritable révolution thérapeutique. Ces médicaments issus des biotechnologies ont bel et bien confirmé leurs places à l'arsenal thérapeutique anti rhumatismal actuelle malgré le coût important de ce mode de production qui est beaucoup plus complexe et plus chère que la production d'une substance chimique traditionnelle.

## Introduction

En Algérie, les biothérapies sont disponibles depuis l'an 2000. Le tocilizumab (TCZ), par son action immunosuppressive est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et il s'est avéré très efficace pour soulager ces symptômes.

Malgré sa grande efficacité, ce médicament n'est pas dénué d'effets indésirables. Il s'agit des manifestations pouvant affecter plusieurs systèmes (des infections notamment des infections des voies respiratoires supérieures, des infections opportunistes, des réactions allergiques, des anomalies de la fonction hépatique.....)

Ici apparait le rôle important du pharmacien en tant que premier responsable sur les achats, l'approvisionnement, la détention et la gestion des médicaments en milieu hospitalier mais aussi via ses compétences et ses connaissances pharmaco-thérapeutiques, il participe très efficacement à l'efficience, à la sécurité et à l'optimisation thérapeutique dans le milieu hospitalier globalement et en rhumatologie typiquement.

La rhumatologie moderne fait appelle à plusieurs classes thérapeutiques onéreuses, tel que le tocilizumab. Quel est l'impact du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le tocilizumab chez la population algérienne ?

Pour répondre à cette question nous avons devisé notre travail en deux parties ;

D'abord une synthèse bibliographique comportant quatre chapitres :

Le premier chapitre : Généralités sur la pharmacologie clinique.

Le deuxième chapitre : Polyarthrite rhumatoïde.

Le troisième chapitre : Traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde.

Et le quatrième chapitre : Tocilizumab : pharmacologie clinique et iatrogénie médicamenteuse.

Puis une étude pratique ayant pour but de décrire l'utilisation de Tocilizumab, chez une population de patients Algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde suivis au service de rééducation fonctionnelle du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon de Blida, afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et d'étudier les effets secondaires.

# **Partie**

# **bibliographique**

# Chapitre I

## Pharmacologie clinique

### I. Définition

La pharmacologie peut être définie comme l'étude des substances qui interagissent avec les systèmes vivants par le biais de processus chimiques, notamment en se liant à des molécules régulatrices et en activant ou en inhibant les processus corporels normaux.(1)

La pharmacologie est longtemps confinée à l'analyse expérimentale sur la cellule ou l'animal, le champ de la pharmacologie s'est étendu à l'étude scientifique du devenir des médicaments dans l'organisme humain ou « pharmacologie clinique ».(2)

Dans les années 1930, Harry Gold et Walter Modell ont commencé à jeter les premières bases de la discipline moderne de la pharmacologie clinique.

Dans ce cas la pharmacologie clinique peut être définie comme : « l'étude des médicaments chez l'humain ». (3)

Un rapport antérieur de l'Organisation Mondiale de la Santé en 1970 a défini la pharmacologie clinique comme : « l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage ». (4)

Le Journal Britannique de Pharmacologie clinique a actualisé sa définition en 2016 : « La pharmacologie clinique est une discipline qui enseigne, fait de la recherche, élabore des politiques, donne des informations et des conseils sur les actions et les utilisations appropriées des médicaments chez l'homme et met en œuvre ces connaissances dans la pratique clinique ». (5)

Actuellement la pharmacologie clinique couvre un vaste domaine allant de la découverte de nouvelles méthodes et molécules jusqu' aux effets de leur utilisation au sein de diverses populations. (6)

### II. Objectifs et missions de la pharmacologie clinique

Le terme de la pharmacologie clinique englobe l'ensemble des connaissances relatives à la découverte, à l'étude et à l'utilisation des médicaments chez l'Homme.(7)

Les objectifs de la pharmacologie clinique sont donc :(7)

1-L'étude des réponses à l'administration des substances : pharmacocinétique et pharmacodynamie humaine.

2-L'évaluation de l'efficacité des médicaments : essais cliniques.

3-L'étude de la pharmacocinétique des molécules dans l'organisme.

4-La détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments : pharmacovigilance.

5-la détection, évaluation, surveillance du potentiel addictif des médicaments et substances licites : pharmacodépendance.

6-L'évaluation des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament par l'analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité du médicament avant et après A.M.M. : pharmacoéconomie.

7- La caractérisation de l'utilisation des médicaments dans les différentes populations ou groupes sociaux : pharmacoépidémiologie.

8- La variation des effets ou de la cinétique des médicaments en fonction des caractéristiques génétiques de l'individu : pharmacogénétique.

9-Les interactions multidirectionnelles entre le médicament, les partenaires impliqués de sa découverte à son utilisation finale et la société : pharmacologie sociale.

10- Conseil sur les modalités individuelles d'utilisation du médicament : aide à la prescription et informations sur le médicament.

Le développement actuel de la pharmacologie clinique est dû principalement aux plusieurs drames thérapeutiques qui se sont produits à cause de l'augmentation du nombre d'erreurs thérapeutiques et des interactions médicamenteuses qui font partie de l'iatrogénie. (4)

### III. Iatrogénie médicamenteuse

#### III.1. Définition

Le terme « iatrogénèse » provient du grec iatros = médecin et génos = origine, causes. Il signifie donc « qui est provoqué par le médecin ». L'iatrogénèse médicamenteuse correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou de plusieurs médicaments.(8)

#### III.2. Effets indésirables d'un médicament (EI)

L'effet indésirable est, selon la définition commune à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et à la Communauté Européenne : une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique.(9)

On distingue :

##### 1. Effet indésirable grave

Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal, où susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (9).

##### 2. Effet indésirable inattendu

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (9).

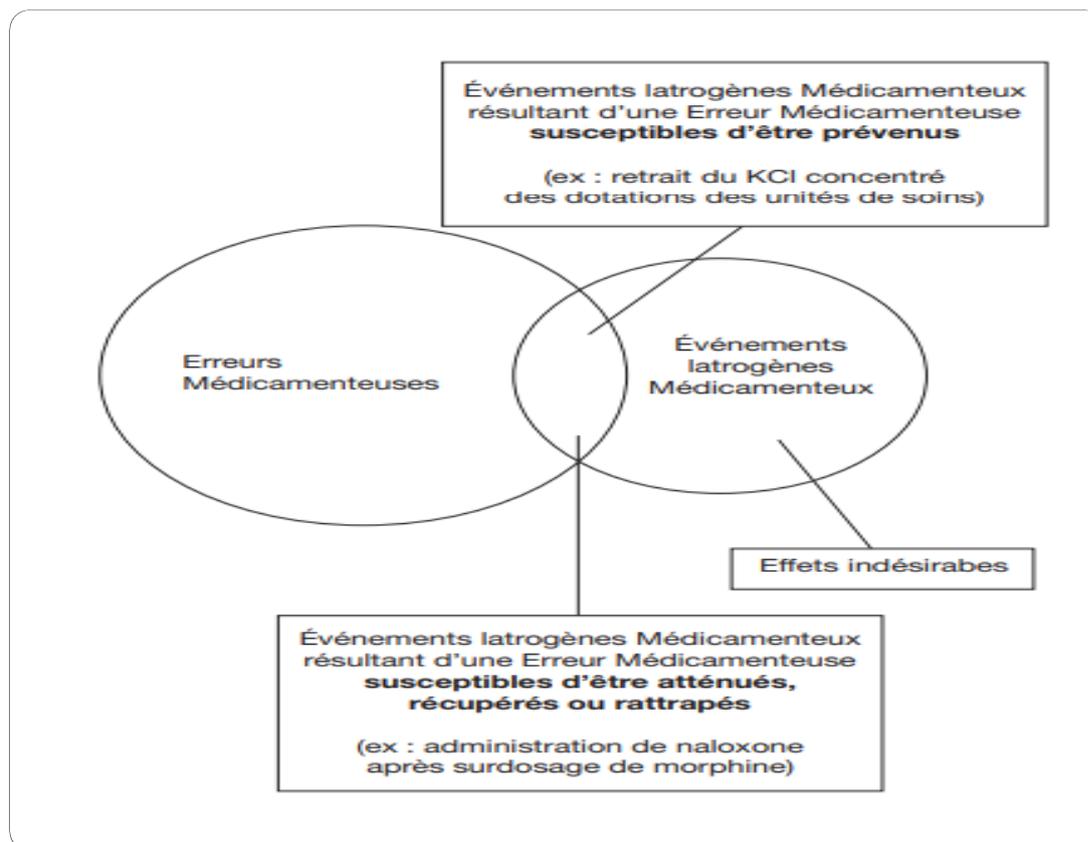
#### III.3. Erreur médicamenteuse (EM)

L'erreur médicamenteuse est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Alors Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été, au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient.(9)

#### III.4. Événement indésirable médicamenteux (ou événement iatrogène médicamenteux) « EIM »

L'événement indésirable médicamenteux (EIM) est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins.

L'EIM peut se traduire par l'aggravation d'une pathologie existante, l'absence d'amélioration de l'état de santé, l'apparition d'une nouvelle pathologie, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. (9)



**Figure N° 1 :**Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables. D'après Morimoto et al. (10)

## IV. Le pharmacologue clinicien

### IV.1. Définition

Un pharmacologue clinique est un praticien médicalement qualifié qui enseigne, fait de la recherche, élabore des politiques et donne des informations et des conseils sur les actions et les utilisations appropriées des médicaments chez l'homme et met en œuvre ces connaissances dans la pratique clinique.(1)

### IV.2. Rôle du pharmacologue clinicien

Les pharmacologues cliniciens ont un rôle particulièrement important à jouer pour :

1-l'étude clinique des médicaments, en usage ou nouveau.

2-l'information des étudiants en médecine, du personnel hospitalier et des praticiens sur l'application scientifique de la thérapeutique médicamenteuse.

3-les services consultatifs aux autorités de contrôle et à l'industrie pharmaceutique pour des besoins de recherche et de développement.

4-l'amélioration des soins aux malades en facilitant une utilisation plus sûre et plus efficace des médicaments.(4)

# Chapitre II

Etude de la  
polyarthrite  
rhumatoïde

Les maladies inflammatoires auto immunes sont d'origine mal connue, une association de plusieurs facteurs est fort probable. On parle de maladie d'origine multifactorielle.

### I. Maladies inflammatoires

#### I.1. Définition

Une maladie inflammatoire se définit par une inflammation persistante, chronique d'un ou de plusieurs organes. Elles peuvent toucher la plupart des organes et tissus du corps humain : système digestif, système nerveux, articulations, épiderme...

Beaucoup de ces maladies sont secondaires à des mécanismes de type dysimmunitaires, c'est-à-dire à un dysfonctionnement de notre système de défense qui n'est plus régulé et se met à travailler en permanence, même en l'absence d'agression. (11)

#### I.2. Classification

Les maladies inflammatoires peuvent être classées en deux catégories :

##### 1. Maladies auto-inflammatoires

Sont très rares et touchent essentiellement les enfants. Ces maladies, parfois associées à un dysfonctionnement génétique, sont la conséquence d'un excès de production de substances inflammatoires.

##### 2. Maladies auto-immunes

On distingue les maladies systémiques qui touchent plusieurs organes, et les maladies auto-immunes spécifiques qui touchent un seul organe.(11)

### II. Maladies inflammatoires auto immunes

#### II.1. Définition

Les maladies inflammatoires auto immunes sont des maladies chroniques qui peuvent toucher différents organes (ou système), comme la peau, les articulations, le rein, le cerveau, le cœur...

Elles sont dites auto-immunes parce qu'elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire , ce dernier peut se traduire soit par la production d'anticorps dirigés

contre le soi même ou bien par une inflammation et une atteinte plus ou moins importante des organes touchés.(12)

## **II.2. Classification**

On distingue :

### **1. Maladies inflammatoires auto-immunes dites « spécifiques d'organe »**

Se définissent par l'atteinte d'un seul organe, donc l'inflammation ne touche qu'un seul organe (comme la thyroïde, le pancréas dans le diabète ou parfois le foie dans certaines hépatites dites auto-immunes) ou le tube digestif (maladie inflammatoire chronique des intestins) comme : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn..etc

### **2. Maladies inflammatoires auto-immunes dites « non spécifiques d'organe »**

L'inflammation touche plusieurs organes, avec une fréquence variable selon les maladies, et les personnes. Les atteintes articulaires sont parmi les manifestations fréquentes des maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde), et des maladies de la peau (sclérodermie, dermatopolymyosite...)

Les manifestations cliniques sont variables d'un individu à l'autre, dans leurs localisations, leur intensité et/ou leur apparition au cours du temps.(12)

## **III. Rhumatismes inflammatoires**

Le rhumatisme regroupe toutes les maladies touchant les os, les articulations, les muscles et les tendons, et caractérisées par la douleur et la gêne fonctionnelle. On distingue différents types de rhumatismes, dont le rhumatisme inflammatoire.(13)

### **III.1. Définition**

Le rhumatisme inflammatoire est une maladie articulaire chronique, caractérisée par une inflammation qui endommage rapidement les articulations et des douleurs qui réveillent la nuit et qui sont plus importantes le matin que le soir, s'accompagnant parfois de raideurs articulaires ou rachidiennes et de gonflement (arthrite).

Les rhumatismes peuvent toucher les personnes de tout âge. Cependant, il existe chez certaines personnes, des facteurs de risque qui augmenteraient le risque de développement de

ces maladies comme (les facteurs génétiques, les facteurs traumatiques, une obésité...etc.)(14)

### III.2. Classification

Ils existent plusieurs types de rhumatisme inflammatoire, on peut citer :

#### 1. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire sévère qui touche les articulations. Celles-ci se détruisent progressivement, entraînant un handicap, elle commence le plus souvent par un enraidissement douloureux de plusieurs articulations, généralement les poignets, les mains, les doigts.

Les articulations se mettent à gonfler, les symptômes sont présents plus volontiers le matin et en fin de nuit.(15)

#### 2. Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante, aussi appelée spondylo-arthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique des articulations, caractérisée par une atteinte du rachis et du bassin, plus précisément le squelette axial (colonne vertébrale et articulations sacro-iliaques du bassin).

Elle se manifeste par des crises douloureuses dites (poussées), alternant avec des périodes de soulagement (rémission) .(16)

#### 3. Arthrite juvénile idiopathique

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un groupe de cinq maladies inflammatoires qui ont en commun des douleurs et une inflammation des articulations dont le nom (arthrite) et qui se débute avant l'âge de 16 ans (juvénile) avec absence de cause identifiée (idiopathique). (17)

#### 4. Arthrite à cellules géantes

L'artérite à cellules géantes (maladie de Horton) fait partie du groupe des vascularites systémiques. C'est une inflammation chronique des grandes et moyennes artères de la tête, du tronc et du cou.

les artères temporales qui passent sur les tempes et irriguent une partie du cuir chevelu, les muscles de la mâchoire et les nerfs optiques, sont généralement touchées.(18,19)

### 5. Rhumatisme articulaire aiguë

Le rhumatisme articulaire aigu représente un modèle d'auto-immunité acquise liée à la présence d'anticorps dirigés contre l'endocarde valvulaire cardiaque et qui se développent au décours d'une infection pharyngée à streptocoque.

Les lésions peuvent évoluer à bas bruit vers des séquelles valvulaires (cardiopathie rhumatismale), parfois sévères et compliquées d'insuffisance cardiaque. (19)

## IV. Polyarthrite rhumatoïde

### IV.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie articulaire inflammatoire chronique (ou rhumatisme inflammatoire chronique) qui touche plusieurs articulations. Elle se manifeste par des poussées de durée variable et des périodes d'accalmie.

C'est une maladie auto-immune caractérisée par la synthèse d'auto-anticorps dirigés contre la membrane synoviale des articulations.

Sans traitement, la maladie atteint progressivement de nouvelles articulations et entraîne la déformation ou la destruction progressive des articulations touchées (souvent celles des mains et des pieds). dans certaines formes plus rares de la maladie, des manifestations extra-articulaires apparaissent qui touchent d'autres organes.(20)

### IV.2. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde touche quatre fois plus la femme que l'homme, le pic d'incidence se situe à la période péri-ménopausique.

0,3\_0,5% des adultes en est affecté, et l'âge moyen du début de la maladie est 50 ans selon la Société Française de Rhumatologie. mais elle peut aussi débuter chez le sujet âgé ou chez l'enfant(21)(22)(23).

### **IV.3. Étiologie et facteurs de risques**

PR est une maladie multifactorielle, il existe des gènes de prédisposition situés dans différentes régions du génome qui favorisent l'apparition de la maladie, mais leur présence n'est pas indispensable selon certaines études, montrant bien que d'autres facteurs interviennent.

Il s'agit d' un ensemble de facteurs environnementaux comme : la fumée de tabac qui joue un rôle très important (la PR est plus fréquente, plus grave, et répond moins au traitement chez les fumeurs), le sexe (plus fréquente chez les femmes), l'âge et le rôle d'agents infectieux (mais aucune découverte généralisable n'a été pour l'instant retenue).(15)

### **IV.4. Physiopathologie**

L'inflammation chronique de la membrane synoviale fait intervenir plusieurs facteurs qui contribuent au déclenchement de la maladie.(24)

L'organisme du patient produit des anticorps dirigés contre la membrane synoviale qui s'épaissit et produit en quantité anormale du liquide synovial aboutissant à la formation de ce que l'on appelle le pannus qui peut détruire progressivement le cartilage et l'os. (25)

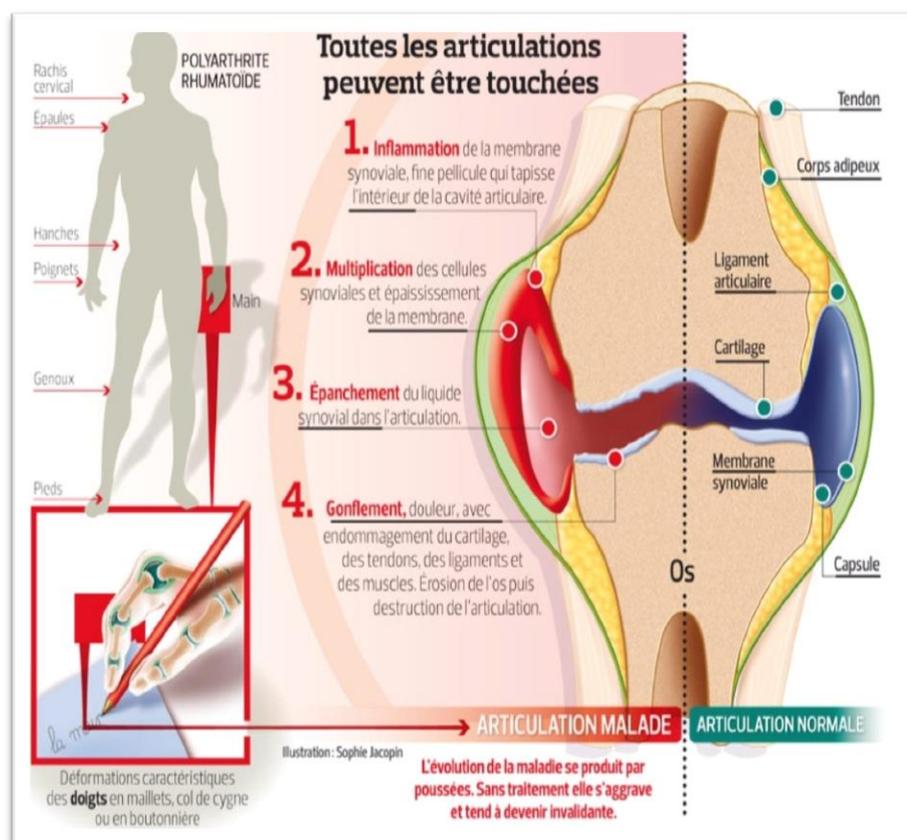


Figure N° 2 : Une articulation touchée par la PR(24)

L'immunopathologie de la PR peut être divisé en trois phases distinctes :

- ✓ Une phase de déclenchement,
- ✓ Une phase d'inflammation de la membrane synoviale,
- ✓ Une phase de destruction articulaire. (24)

Parmi les anticorps les plus retrouvés dans la PR sont le facteur rhumatoïde (FR) et /ou les anticorps anti- peptide cyclique citrullinés (anticorps anti- CCP) qui est présent dès le début de la maladie et pour environ 70% des patients et sont plus spécifiques de la maladie. (26)

#### IV.5. Manifestations cliniques et circonstances de découverte

Les premiers symptômes qui peuvent évoquer une polyarthrite rhumatoïde :

- ✓ Des douleurs articulaires : ces douleurs apparaissent la nuit et peuvent être à l'origine de réveils nocturnes, maximale au réveil et cédant avec un dérouillage variable, mais le plus souvent long et réapparaissant en fin de soirée.

- ✓ Un engourdissement et une raideur : le matin, les articulations touchées sont raides, on a besoin de les « dérouiller » pendant au moins une demi-heure.
- ✓ Un gonflement : les articulations concernées peuvent être gonflées.

En général, les articulations douloureuses se situent au niveau des poignets, les métacarpo-phalangiennes surtout 2° et 3°, les interphalangiennes proximales et parfois les avant-pieds au niveau des métatarso-phalangiennes, et les douleurs sont symétriques.

La polyarthrite rhumatoïde évolue par crises, entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Si la maladie n'est pas traitée, elle peut s'étendre à d'autres articulations. Au fur et à mesure que la maladie avance, les articulations finissent par se déformer :

- ✓ Les doigts dévient sur le côté et se replient sur eux-mêmes (par exemple, le pouce se déforme en « Z »).
- ✓ Pieds peuvent être touchés, avec un avant-pied plat puis arrondi et l'apparition de cors et de durillons.

Petit à petit, les gestes de la vie quotidienne deviennent plus difficiles à réaliser. Souvent, une fatigue, une lassitude ou une perte d'appétit accompagne les douleurs.

Dans certains cas, les manifestations peuvent être différentes :

- ✓ Polyarthrite aiguë fébrile : avec une fièvre supérieure à 38,5°C.
- ✓ Atteinte rhizomélique : qui touche plutôt les épaules et le bassin et concerne principalement les personnes âgées de plus de 65 ans.
- ✓ Monoarthrite : quand la maladie ne se manifeste qu'au niveau d'une seule articulation (poignet, genou).
- ✓ Syndrome sec dit (syndrome de Gougerot-Sjögren) avec sécheresse de la bouche et des yeux.
- ✓ Présence de nodules rhumatoïdes (boules au niveau du coude ou des doigts).(27,28)



**Figure N° 3 :** Manifestation clinique de la polyarthrite rhumatoïde.(19)

#### **IV.6. Diagnostic**

Le diagnostic de la PR doit être aussi précoce que possible, car c'est au début de la maladie que les traitements sont les plus efficaces.

Un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques permettront de poser le diagnostic. (29)

##### **a. Diagnostic clinique**

La personne est réveillée en fin de nuit par des douleurs articulaires et ressentie le matin, un engourdissement et une raideur de ces articulations pendant au moins 30 minutes, ces symptômes durent depuis six semaines.

les articulations douloureuses sont au moins au nombre de trois au niveau des poignets, des mains ou des doigts, elles sont symétriques, et la pression des articulations des avant-pieds est douloureuse.(23,29)

##### **b. Diagnostic biologique**

Dans le sang, on met souvent en évidence une inflammation caractérisée par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP).

Il peut s'accompagner d'une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et d'une anémie inflammatoire non spécifiques.

Les examens immunologiques dans le sérum peuvent trouver :

### ➤ Facteur rhumatoïde (FR)

DéTECTÉ par méthode d'ELISA ou par néphélométrie, ce test est sensible puisque présent dans 80% des PR, mais son dosage présente l'inconvénient d'une faible spécificité (environ 50 %).

Il reste négatif dans environ 20% des PR, elles sont d'ailleurs dites polyarthrites séronégatives.(30)

### ➤ Anticorps anti-CCP

Sont les plus spécifiques (environ 95%), détectés par un test simple et fiable (ELISA).

Les PR avec ACPA ( Anticorps Anti- Protéines Citrulinés) (environ 60% des PR) ont un pronostic plus sévère que celles sans ACPA. (31)

### ➤ Anticorps antinucléaires

Ils sont présents mais rarement, et à faible taux (30%).(30)

Marqueurs biologiques	VS	CRP	FR	ACPA
Valeurs pathologiques	10_30 (mm)	0.2_1.2 (mg/dl)	>20 UI	> 200 UI

**Tableau N° 1** : Les valeurs des marqueurs biologiques lors d'une PR.(32)

### c. Imagerie médicale

À la radiographie on recherche des signes radiologiques évocateurs d'une arthrite (pincement de l'interligne articulaire) et des érosions. Les atteintes les plus précoces sont localisées au niveau des mains et des avant-pieds, mais ils apparaissent souvent de façon tardive (l'introduction d'un traitement ne doit pas être retardée)

Tandis que l'échographie est une méthode très intéressante permettant la visualisation de l'inflammation et les anomalies articulaires même celles passées inaperçues cliniquement ou qui n'est pas encore apparues radiologiquement, elle peut donc faciliter un diagnostic précoce.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre les mêmes signes que l'échographie mais n'est pas couramment pratiquée (coût plus élevé) .(33)

### V. Complications et évolution

Le Score DAS 28 et le score HAQ sont deux systèmes de mesure permettent de suivre l'évolution de la PR, le score DAS 28 évalue l'état de 28 articulations et permet au médecin de mesurer objectivement la progression de la maladie ou l'efficacité d'un traitement.

L'handicap fonctionnel est évalué par le score (HealthAssessment Questionnaire) HAQ, qui est destiné à connaître les répercussions de la PR sur les capacités du patient à effectuer les activités de la vie quotidienne (se lever, s'habiller, manger, marcher, etc.) au cours des huit derniers jours. (23)

Il permet également de suivre la progression de cette maladie qui se caractérise par la possibilité de nombreuses complications liées à l'état inflammatoire permanent, ainsi qu'à sa nature auto-immune.

Parmi ces complications :

- ✓ Les maladies cardiovasculaires : sont la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez les personnes qui souffrent de la PR.
- ✓ Ostéoporose : la densité des os diminue chez les personnes qui souffrent d'inflammation chronique.
- ✓ Syndrome sec : touche (10-30%) des patients et se traduit par sécheresse de la bouche et des yeux.
- ✓ Les nodules rhumatoïdes : les complications les plus fréquentes, rarement présents au début de la maladie, sont des petites bosses dures, non douloureuses. Ils se forment surtout sous la peau des avant-bras et des coudes, parfois sur les doigts où ils sont multiples et petits, ou aux genoux.
- ✓ Vascularite : touche surtout les petites artères, parfois les petites veines, elle peut se manifester par des taches rouges autour des ongles, des ulcères de la peau ou des troubles circulatoires importants au niveau des doigts et des orteils.

- ✓ Complications pulmonaires et cardiaques : comme pneumonie et péricardite.
- ✓ Autres : anémie, sclérite, complications rénales, complications au niveau de la peau.(34)

Après plusieurs années, l'évolution d'une polyarthrite rhumatoïde conduit à des déformations articulaires et des destructions tendineuses. La chirurgie orthopédique est alors nécessaire pour réparer, et souvent remplacer une articulation par une prothèse. (35)

# Chapitre III

## Traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent rhumatisme inflammatoire chronique, elle représente un véritable problème de santé.

Le caractère évolutif et la tendance destructive de l'atteinte articulaire explique la nécessité d'une prise en charge précoce de la maladie qui doit être multidisciplinaire, son traitement repose sur la prescription de médicaments (par voie orale ou en injections), la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, ainsi que, parfois, la chirurgie. En fonction de chaque patient, de son évolution et de la sévérité de sa maladie.(36)

## **I. Objectif**

Le traitement est pris en charge par le médecin traitant qui fait également appel à une équipe de professionnels de santé :rhumatologue, médecin de rééducation fonctionnelle, médecin généraliste, chirurgien orthopédiste, psychiatre ou psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, podologue, infirmière, assistante sociale, etc.

La diversité clinique impose un traitement adapté au profil et à l'activité de la maladie et son traitement a pour objectifs :

- Le soulagement rapide des symptômes par diminution de la douleur et de l'inflammation.
- La prévention des déformations articulaires et de la dégradation ostéo cartilagineuse.
- La prévention de l'ostéoporose (PR est un facteur de risque d'ostéoporose).
- L'amélioration de la qualité de vie par la préservation de la fonction articulaire et la prévention de tout handicap fonctionnel. (31,36)

## **II. Types et modalités**

### **II.1. Thérapeutique symptomatique ou « traitement de la crise »**

Ce type de traitement est d'action immédiate visant à réduire rapidement les symptômes, comme les antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et la corticothérapie.

## **II.2. Thérapeutique dite de fond ou « Traitement de fond »**

Destiné à prévenir la progression de la PR sur le long terme, et réduire la fréquence, la durée, l'intensité des poussées articulaires jusqu'à obtenir une rémission de la maladie.

Le médecin peut moduler le traitement selon la sévérité des symptômes observés, selon le terrain particulier du patient (présence d'une autre maladie chronique, une allergie à un type de médicament...) et selon l'efficacité des traitements prescrits jusque-là. (31,36)

## **III. Traitement de la crise**

Pour soulager rapidement les personnes qui souffrent de la PR, on dispose de différents médicaments d'action immédiate, pour cela plusieurs classes pharmaco thérapeutiques peuvent être utilisées :

### **III.1. Antalgiques**

Les antalgiques de niveau I ou II représentent un traitement d'appoint.

Le paracétamol, est la molécule la plus utilisée, comprimés (CP) dosés à 500mg et à 1g.

La dose préconisée est de 2 à 4 g/jour, et la tolérance globale de ce médicament est satisfaisante.

Les dérivés morphiniques sont exceptionnellement prescrits (31).

### **III.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Ou les AINS classiques inhibent de façon non spécifique la biosynthèse des prostaglandines.

Leurs tolérance digestive est médiocre, parmi leurs effets iatrogènes les dyspepsies, troubles intestinaux, ulcères gastriques, hémorragies digestives...etc.

Ils nécessitent souvent l'association d'un inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets ayant une gastrite et ceux âgés de plus de 60 ans.

Les AINS les plus utilisées contre la PR sont :

- Arylacétiques (ex : Diclofenac ®) 50 à 150 mg /jour.
- Propioniques (ex : Naproxène ®) 100 à 200 mg/jour.

- Coxibs (ex : Celecoxib ®) 200 à 400 mg/ jour au moment des poussées

La durée de traitement doit être courte (<15 jours) car leur utilisation en longue durée expose les personnes traitées au risque d'accident cérébraux et maladies cardiovasculaires. (31)

### **III.3. Corticothérapie**

Les corticoïdes sont utilisés contre la PR pour leur effet anti-inflammatoire, ils sont de la famille de la cortisone. Ces derniers peuvent prévenir la dégradation ostéocartilagineuse lorsqu'ils sont utilisés à faible dose et en début d'évolution permettant de contrôler les poussées très congestives.

Ils. Peuvent être prescrits par voie orale, intraveineuse ou par voie intra-auriculaire. (31,37)

#### **a. Voie orale**

Ils sont généralement utilisés par voie orale, on préconise les dérivés de la prednisone et de la prednisolone à la dose de 5 à 15 mg/jour (dose <0,15 mg/kg/j , durée<06 mois).

La dose orale est progressivement ajustée pour atteindre la dose minimale efficace (pour limiter les effets secondaires). (31,36)

#### **b. Voie intraveineuse**

Les corticoïdes ne sont utilisés par voie intraveineuse qu'en cas de poussées très inflammatoires ou dans certains formes sévères avec manifestations viscérale et uniquement en milieu hospitalier.

Ils sont administrés à la dose minimale efficace et pendant une durée la plus courte possible , afin d'éviter la corticodépendance et les complications comme l'ostéoporose , l'athérosclérose, l'hypertension artérielle , la fragilité cutanée , l'obésité, diabète etc.(31)

#### **c. Voie intra articulaire**

L'injection intra articulaire de corticoïdes est très efficace pour traiter la douleur et l'inflammation , dans certains cas, le rhumatologue peut décider de pratiquer l'injection directement dans l'articulation, il peut aspirer l'excès de liquide synovial avant l'injection , ce qui soulage également les symptômes .

Les effets iatrogènes restent temporaires. De plus, il est important de laisser un intervalle d'au moins trois mois entre deux injections dans la même articulation. (37)

La voie intramusculaire est proscrite dans le traitement de la PR, car elle n'est pas efficace et sa tolérance est mauvaise. (31)

#### **IV. Traitement de fond**

Les traitements de fond sont à démarrer précocement ( dans les trois 1<sup>er</sup> mois de la maladie) , afin d'avoir une rémission ou une faible activité de la PR dans une période de trois à six mois .(38)

Ils agissent différemment que les autres traitements symptomatiques, donc doivent être associés.

La plupart de ces médicaments permettent également de stabiliser ou prévenir la destruction articulaire. Ils sont produits soit par synthèse chimique soit à partir d'une source biologique (biomédicaments).(36)

Donc il existe deux classes majeures de traitement de fond de La PR : les traitements de fond dits «synthétiques» (csDMARDs Pour conventionalsyntheticdiseasemodifyingantirheumaticdrugs) et les traitements De fond «biologiques» (bDMARDs). (39)

##### **IV.1. Traitement de fond classique « conventionnel »**

Dans la PR débutante, un traitement de fond classique est d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement.

Ces traitements classiques n'ont qu'un effet suspensif , donc le processus rhumatoïde reprenant à l'arrêt du traitement et le taux de maintenance dépend des effets secondaires et de l'échappement thérapeutique.(40)

##### **A. Méthotrexate**

LeMTX, analogue structural de l'acide folique est actuellement considéré comme le traitement de référence de la PR.

Son mécanisme d'action est le blocage de la synthèse des purines , il bloque également l'activité de certaines cytokines ( IL1, IL6) qui sont fortement impliquées dans le processus de dégradation ostéocartilagineuse .(31)

Il se présente sous forme de comprimé (ex : METHOTREXATE BELLON), de solution injectable en seringues pré remplies (ex : IMETH), de solution injectable en stylos pré remplis (ex : NORDIMET).

Généralement il est administré en injection lorsque la forme orale ne donne pas de résultats suffisants , et quelle que soit la forme utilisée il doit être administré une fois par semaine et les prises doivent être faites toujours le même jour de la semaine(41)

La vitamine B9 (l'acide folique ou d'acide folinique ) avec le MTX n'a probablement aucun effet sur l'efficacité de ce dernier , mais elle est coprescrite pour pallier à certains effets indésirables ( digestifs, notamment hépatiques, infectieux, pulmonaire et sanguins) (42)

#### B. Sulfasalazine

La sulfasalazine ou SSZ est composée de l'acide 5-aminosalicylique et de la sulfapyridine (sulfamide) .Elle fait partie des anti inflammatoires intestinaux , mais elle a démontré son efficacité dans la PR ,elle a une action immunosuppressive dans les cas de dérèglement du système immunitaire et les inflammations chroniques des articulations , par diminution de la formation de métabolites de l'acide arachidonique et diminution du chimiotactisme( partie 5-amino ) .(42)

La Sulfasalazine peut interagir avec les médicaments contenant de la Digoxine, le médecin en tiendra compte lors de ses prescriptions(43) .

#### C. Immunosuppresseurs

Ils sont des substances qui diminuent l'activité du système immunitaire. Ils sont indiqués lorsque l'efficacité du méthotrexate n'est pas suffisante.

Les immunosuppresseurs utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde sont : Léflunomide et Azathioprine.

### 1. Léflunomide

Le dernier médicament né des traitements de fond chimiques de la PR, sa tolérance est tout à fait comparable à celle du MTX et son efficacité est remarquable.

c'est un dérivé isoxazolique, il agit en inhibant l'enzyme dihydrorotate-deshydrogénase, une enzyme clé de NOVO des bases pyrimidiques.

Une augmentation des effets secondaires peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de produits hépatotoxiques ou Warfarine et autres anticoagulants coumariniques ...) une surveillance attentive des enzymes hépatiques et des paramètres hématologiques est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide, ainsi qu'il est contre indiqué en cas d'une grossesse et une contraception jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement. (45)

### 2. Azathioprine

L'azathioprine, peut être proposé contre la polyarthrite rhumatoïde notamment dans certaines formes sévères. Elle a une action immunosuppressive dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (36)

Ce médicament interfère avec la synthèse et le métabolisme des purines, IL 2 et inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés, la synthèse des anticorps et diminue l'activité des cellules NK.

La réponse à ce type de médicament est souvent lente, elle prend en moyenne trois mois. (45)

Généralement La posologie est strictement individuelle (Ex : IMUREL® : comprimé 25 mg, comprimé de 50 mg).

Ce traitement expose à un risque de toxicité pour les cellules sanguines donc des analyses de sang sont prescrites à intervalles réguliers pour s'assurer de l'absence d'anomalie ainsi qu'il expose à un risque plus élevé de cancer de la peau, il est contre indiqué pour la femme enceinte. (36)

### D. Antipaludiques de synthèse

Certains antipaludiques (chloroquine et hydrochloroquine) ont également des propriétés anti-inflammatoires qui ont longtemps été mises à profit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Actuellement, leur emploi est plus limité (formes débutantes et peu actives de PR) en association avec le MTX ou la SSZ. Ils réduisent les symptômes mais sans prévenir la destruction articulaire.

La chloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement, et les adultes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

Leurs effets indésirables sont surtout (digestifs, des éruptions cutanées, des bourdonnements d'oreille et des vertiges.) (36)

#### **IV.2. Traitement de fond biologique « Biothérapie »**

L'amélioration des connaissances immunopathologiques de la PR, a permis de développer de nouvelles thérapeutiques très efficaces capables de freiner la progression de la maladie, ce sont majoritairement des anticorps qui vont bloquer l'évolution de l'inflammation,(43) ils représentent un progrès thérapeutique majeur pour les formes sévères .(31)

##### **A. Agents Anti-TNF<sub>alpha</sub>**

Le facteur de nécrose tumorale (tumornecrosis factor : TNF) est une cytokine pro inflammatoire majoritairement impliquée dans la physiopathologie de la PR. (46)

En favorisant la formation du pannus synovial au niveau articulaire et intervient dans la dégradation ostéo cartilagineuse.(36)

Ils sont les premiers médicaments biologiques développés et commercialisés dans le traitement de la PR et leur efficacité est supérieure à celle du MTX.(47)

Il existe actuellement trois médicaments : « l'etanercept » récepteur soluble du TNF alpha et deux anticorps monoclonaux « l'infliximab » et « l'adalimumab » .(31) Qui seront utilisés en association avec le MTX ou un autre traitement de fond lorsque la PR est particulièrement sévère , ou lorsqu'elle continue à évoluer malgré un traitement de fond classique(47) .

Parmi les effets indésirables des agents anti TNF alpha :Réactions locales , Douleurs , Rougeur au point d'injection , Céphalées ,Nausées ,Fièvre ,Réactions cardio pulmonaires (influximab)et des infections ( rares mais peuvent être particulièrement Sévères) .(31)

Les agents anti TNF alpha	Présentation pharmaceutique	Posologie et Mode d'administration
Infliximab (remicade ®)	100 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion.	3-10 mg aux semaines 0, 2,6 puis toutes les 8 semaines. En perfusion intraveineuse
Adalimumab (humira ®)	Solution injectable en seringue ou (stylo) pré-remplie. 40mg/0.4ml	40mg toutes les 2 semaines. Par voie sous cutanée.
Etanercept (enbrel ®)	50 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion Ou solution injectable en stylo (ou seringue) pré-rempli.	50 mg une fois par semaine. Par voie sous cutanée.

**Tableau N° 2 :** Les agents anti TNF alpha dans le traitement la PR .(31,48–50)

Des recommandations internationales incluait le dépistage de la tuberculose dans une évaluation pré-thérapeutique, avec un test cutané à la tuberculine, une radiographie pulmonaire et des antécédents de tuberculose lors d'un entretien.

En cas de résultat positif à l'un des trois éléments et de diagnostic de tuberculose latente, il est recommandé de débiter un traitement antituberculeux avant de débiter un traitement anti-TNF Alpha.(31)

La réponse EULAR est l'objectif thérapeutique , en cas de non réponse à 12 semaines, il est recommandé d'arrêter le traitement anti TNF alpha et de modifier la stratégie thérapeutique.(47)

## B. Abatacept

L'abatacept est indiqué dans la PR active chez les personnes adultes en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements de fond, dont au moins un anti TNF alpha.

C'est un analogue de la molécule CTLA-4 qui inhibe le dialogue entre cellules présentatrices et lymphocytes T , et son efficacité est proche de celle des anti TNF alpha , il est indiqué en association aux MTX.(31,46)

	Présentation pharmaceutique	Posologie et mode d'administration
Abatacept (ex :orencia ®)	-Solution injectable en seringue (ou stylo) pré-remplie -Poudre pour solution à diluer pour perfusion. Dose : 50 et 87,5 et 125 et 250 mg	10mg/kg/ mois Par voie intraveineuse.

**Tableau N° 3:** L'abatacept dans le traitement de la PR. (31,51–53)

Les effets secondaires	Précautions d'emploi
Rhume- sinusite- fatigue- réaction au site d'injection- toux- pneumonie- grippe- diarrhée- nausées -vomissement- augmentation des TA. HTA.	_ association avec agents anti TNF <sub>alpha</sub> _ association avec agents biologiques immunosuppresseurs/modulateurs. _ chez les sujets âgés.

**Tableau N° 4:** Les effets secondaires et précautions d'emploi de l'abatacept dans le traitement de la PR.(31,51–53)

En raison d'un risque de réaction allergique, la première injection sous-cutanée doit être réalisée dans une structure de soins adaptée.

Comme les agents anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection et obligent les mêmes mesures de précaution. (36)

### C. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B, particulièrement efficace au cours des PR réfractaires aux anti TNF alpha.

Il est Initialement prescrit dans le traitement des lymphomes, mais il a montré son efficacité dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. Avec une durée d'efficacité entre six et neuf mois.

La réponse thérapeutique est maximale lorsque le MTX est associé au rituximab, l'AMM n'autorise le rituximab qu'en association au MTX. (31,36)

	Présentation pharmaceutique	Posologie et mode d'administration
Rituximab (ex :mabthera®)	-Solution à diluer pour perfusion -solution injectables pour perfusion. Doses : 100mg, 500mg ,1400mg	1g en perfusion à 14 jours d'intervalle.

**Tableau N° 5:**Le rituximab dans le traitement de la PR.(32, 49,57)

Effets secondaires	Précautions d'emploi
Réactions allergiques au moment de perfusion- infections- maux de tête- Hypotension artérielle- nausées et vomissement- Diarrhée numération globulaire faible- anxiété.	_ prémédication systématique de l'hypotension artérielle. _contraception jusqu'à 12 mois après le traitement.

**Tableau N° 6:**Effets secondaires et précautions d'emploi du rituximab.(32, 49,57)

Il est recommandé , avant toute perfusion de rituximab d'associer 100 mg demethylprédnisolone en intraveineuse , 30 minutes avant la mise en route du traitement , afin de limiter les réactions d'allergie , un bilan pré thérapeutique est également demandé .(31)

Le traitement doit être arrêté si une éruption cutanée se développe. Une réactivation du virus de l'hépatite B a également été observée avec le rituximab, donc le dépistage de l'hépatite B est recommandé avant le début du traitement. (36)

#### **D. Antagonistes de l'interleukine 6**

Le tocilizumab (ROACTEMRA®) et le sarilumab (KEVZARA®) appartiennent à la famille des antagonistes de l'interleukine 6. Ce sont des anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur de l'interleukine 6, une protéine qui joue un rôle important dans l'inflammation notamment dans la PR.

Ils sont utilisés ,en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fonds (classique ou anti-TNF), en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte.(46)

Les premières injections doivent se faire dans des structures médicales du fait d'un risque de réaction allergique, rare mais potentiellement grave. (47)

Voire chapitre IV ...

#### **E. Inhibiteurs des janus kinases**

Les janus kinases « JAK » appartient à la grande famille des kinases, ce sont des enzymes impliquées dans la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, dans le tissu synovial inflammatoire de la PR. Ils ont une action sur ses enzymes , en se liant et en bloquant leurs action , afin de diminuer l'inflammation dans l'organisme.(36,55)

Ils sont sous forme de comprimés à avaler, destinés au traitement de la PR de l'adulte, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements de fond antirhumatismaux, Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec le méthotrexate.

Ces médicaments aident à réduire les douleurs et les gonflements articulaires, et à ralentir les lésions osseuses et cartilagineuses dans le cas d'une PR.(36)

Le tofacitinib et le baricitinib sont tous deux des médicaments relativement nouveaux, appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), approuvés et recommandés par la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) pour le traitement chez l'adulte de la PR active, modérée à sévère .(56,57)

Les inhibiteurs des janus kinases :	Présentation pharmaceutique	Posologie et mode d'administration
Tofacitinib (Xeljanz ®)	Comprimés pelliculés 5mg	1cp deux fois/jour  Par voie orale
Baricitinib (Olumiant ®)	Comprimés pelliculés Doses : 2mg ,4mg .	1cp /jour  Par voie orale

**Tableau N° 7:**Les inhibiteurs des janus kinases dans le traitement de la PR.(58–60)

	Effets secondaires	Précautions d'emploi
Tofacitinib (Xeljanz ®)	Embolie pulmonaire- infections graves- douleurs à la poitrine- toux sanglante- transpiration excessive- peau moite ou bleuâtre.	_ éviter l'administration des vaccins vivants _ adaptation des doses en cas d'insuffisance Rénale _ adaptation des doses en cas d'insuffisance Hépatique _ test de dépistage de la tuberculose avant le traitement.
Baricitinib (Olumiant ®)	Infections- augmentation du cholestérol et TG – gastroentérite - nausées- augmentation des plaquettes et TA- acné.	

**Tableau N° 8:**Effets secondaires et précautions d'emploi des inhibiteurs des janus kinases.(58–61)

F. Autres

Autres médicaments :	Présentation pharmaceutique	Posologie et mode d'administration	Effets secondaires
Anakinra (Kineret ®)	-solution injectables en seringue pré-remplie 100mg/0,67	100mg /jour par voie sous cutanée	Réaction au point d'injection- maux de tête- augmentation du cholestérol- diminution des GB et pqtt- infections graves- hépatite
Pénicillamine (Trolovol ®)	Comprimés 300mg	15 à 20 mg/kg/j , par voie orale , La dose initiale doit être inférieure (comprise entre 2.5 et 5 mg/kg/j) puis augmentée toutes les 4 semaines pendant une période de 3 à 6 mois.	Nausées – vomissement- diarrhée- éruption cutanée- fièvre- troubles respiratoires- anomalies de FNS.
Ciclosporine ( Neoral ®)	-Capsule molle -solution buvable Doses : 10mg ,25mg 50mg ,100mg 100mg/ml	2,5mg/kg deux fois par jour , par voie orale Pendant les 6 1 <sup>ère</sup> semaines du traitement.	IR – HTA – hépatite- fourmillements cutanées- troubles digestifs- œdème- gonflement des gencives.

Tableau N° 9:Autres médicaments contre la PR. (62–65)

V. Stratégie thérapeutique

L'évaluation de l'activité de la maladie est un élément clé de cette stratégie puisqu'elle permet un ajustement des thérapeutiques en fonction d'un protocole prédéterminé ayant pour but d'atteindre une cible prédéfinie. La prise en charge thérapeutique précoce et ciblée a deux objectifs principaux : l'obtention d'une rémission clinicobiologique et la prévention de lésions radiologiques.(66–68)

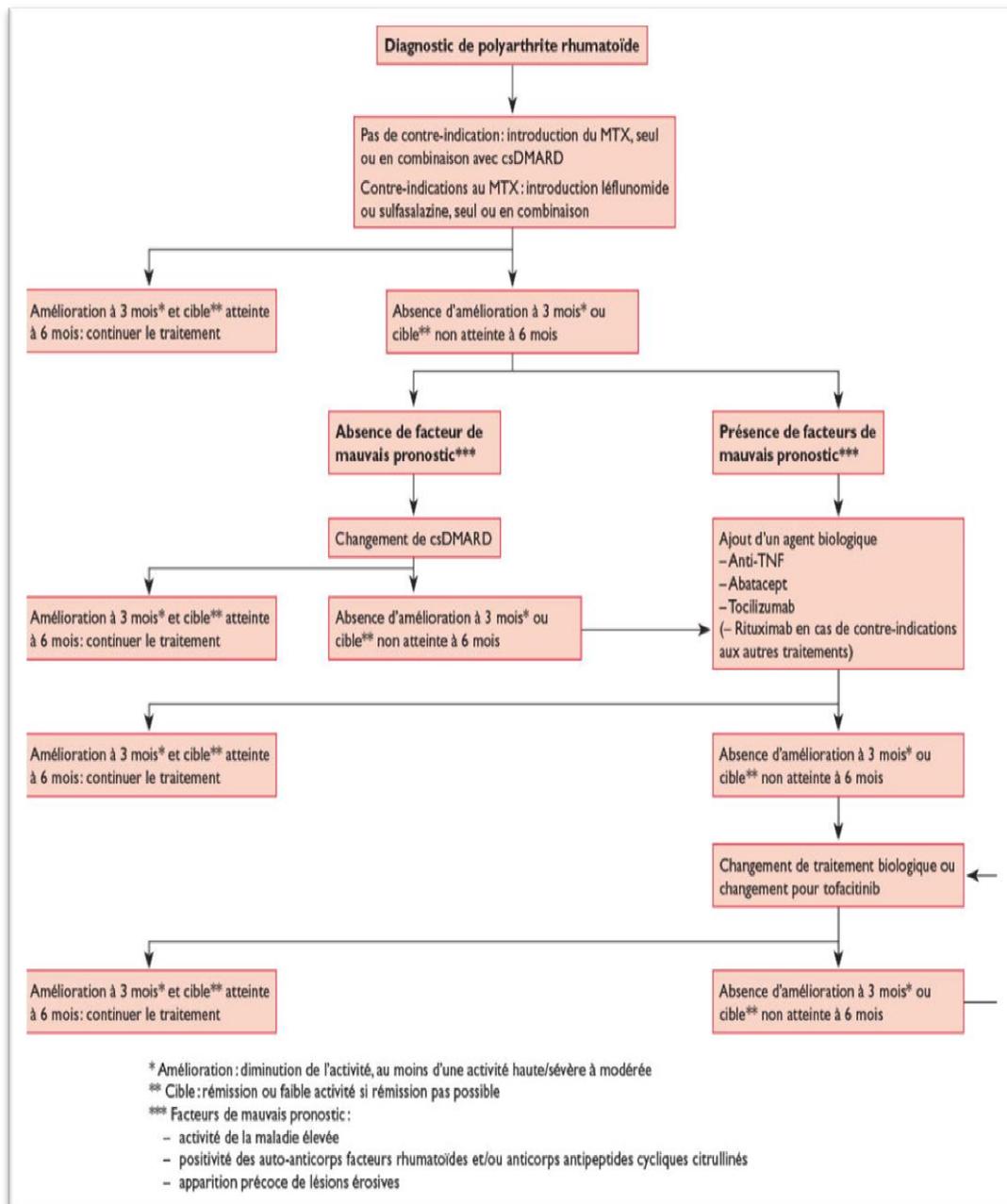


Figure N° 4:Prise en charge thérapeutique de la PR.(69)

# Chapitre IV

Tocilizumab :  
pharmacologie  
clinique et iatrogénie  
médicamenteuse

Le tocilizumab est une molécule très intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde grâce à son efficacité assez puissante de bloquer l'inflammation et de limiter la destruction des articulations.

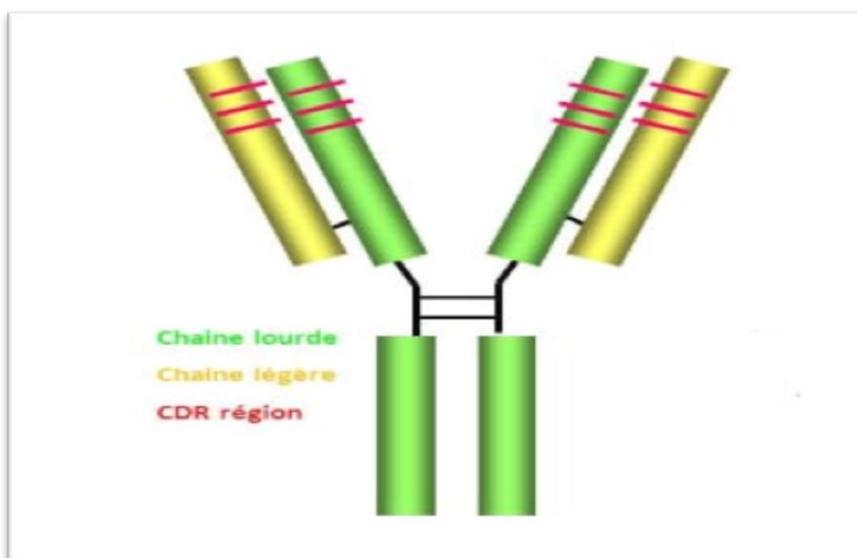
### I. Structure chimique et identification de la molécule

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) IgG1 $\kappa$  (gamma 1, kappa), produit par la greffe d'une région hypervariable (CDR) d'origine murine dirigée contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 humaine ; et qui a une structure de polypeptide H2L2 caractéristique (Figure 5). (70–72)

Le Tocilizumab est produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant. (71)

ACTEMRA® est une marque déposée de ChugaiSeiyakuKabushikiKaisha, utilisée sous licence (fabriquant et conditionneur primaire). (72)

Conditionneur secondaire : F. Hoffmann-La Roche Limited, kaiseraugst, Suisse.



**Figure N° 5:** Structure du Tocilizumab.(70,72)

## II. Présentation pharmaceutique

Le Tocilizumab se présente en :

### II.1. Solution concentrée pour perfusion intraveineuse

Sous forme de solution protéique stérile transparente à opalescente, incolore à jaune pâle sans agent de conservation ; dont le pH est d'environ 6.5, après être dilué sous conditions d'asepsie stricte. (71–73)

Le produit existe sous forme de trois dosages pharmaceutiques : 80 mg/4 ml, de 200 mg/10 ml ou de 400 mg/20 ml (Chaque ml de solution contient 20 mg de tocilizumab). (72)



Figure N° 6: Solution à diluer pour perfusion de Tocilizumab .(5)

### II.2. Solution pour injection sous-cutané

Sous forme de solution stérile jaunâtre sans agent de conservation. Avec un seul dosage pharmaceutique : 162 mg/0,9 ml (Chaque 0,9 ml de solution contient 162 mg de tocilizumab).

Il est présenté dans des seringues pré-remplies à usage unique munies d'un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille (figure 8) ; et dans des auto-injecteurs à usage unique prêts à utiliser (Figure N°7).

Sa prescription initiale est annuelle et hospitalière, par des spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. A la différence de la forme IV, la forme SC n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la population pédiatrique.(71–73)

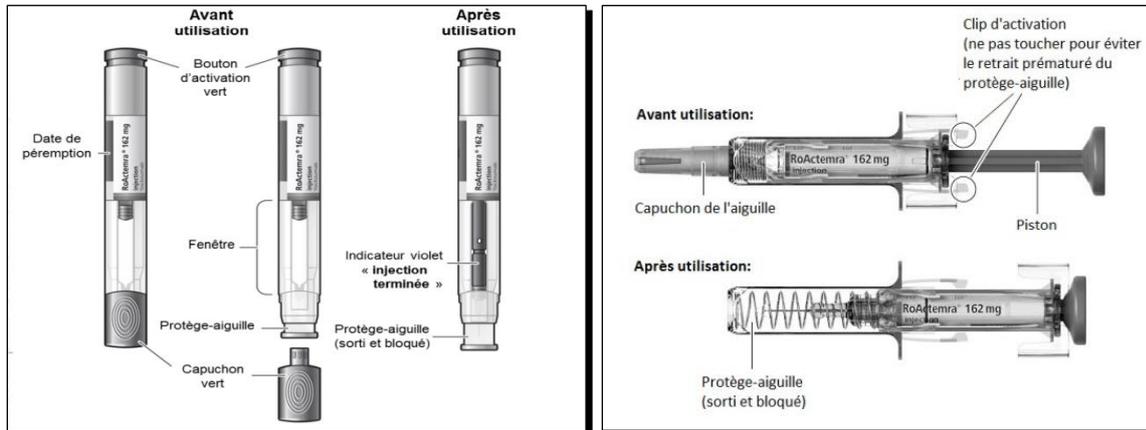


Figure N° 7 : Stylo pré-remplie Tocilizumab(71) Figure N° 8: Seringue pré-remplieTocilizumab(71)

### III. Mécanisme d'action

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire générale, caractérisée par la présence à des taux élevés de la cytokine pro-inflammatoire l'interleukine (IL)-6 ; qui joue un rôle dans l'apparition de l'inflammation (Figure N°9). En empêchant l'interleukine-6 de se fixer sur ses récepteurs, le tocilizumab réduit l'inflammation et les autres symptômes de la PR. (73)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6) ; il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires d'IL-6 ; inhibant ainsi la transmission du signal médié par ces récepteurs (signal de l'inflammation) (Figure N°10). (73–75)

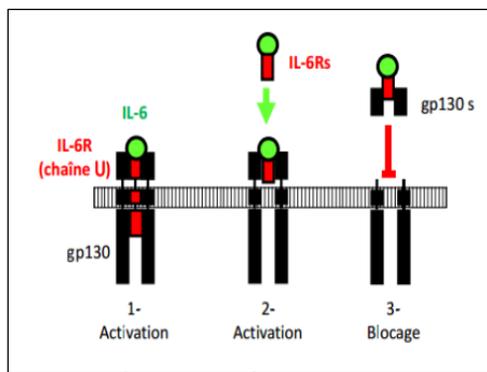


Figure N° 9: Récepteur soluble d l'IL-6 (76)

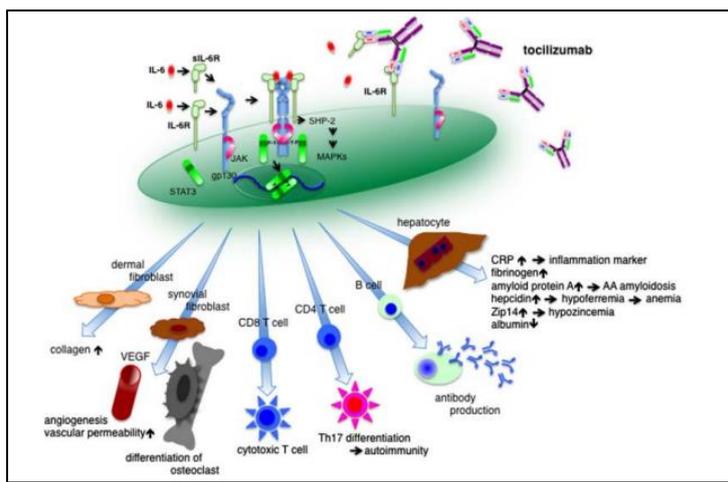


Figure N° 10: Mécanisme d'action du Tocilizumab (70)

## IV. Propriétés pharmacocinétiques

### IV.1. Absorption

L'administration intraveineuse de tocilizumab permet une exposition systémique immédiate avec une biodisponibilité de 100%. Par contre, pour la formulation sous-cutanée la concentration sérique maximale ne soit atteinte qu'après 6 à 9 jours, avec une biodisponibilité de 79 %. (72)

### IV.2. Distribution

La distribution tissulaire de tocilizumab est lente, limitée et dépendante de la vascularisation ; son volume de distribution est de 4,01 L. (72)

### IV.3. Métabolisme

Le tocilizumab ne subissent pas de réaction de biotransformation mais un catabolisme protéolytique ; il est métabolisé en protéines et acides aminés plus petits par des enzymes protéolytiques.

### IV.4. Élimination

La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de tocilizumab est dépendante de la concentration et varie en fonction de sa concentration sérique.

A cause de sa taille ; le tocilizumab ne subit pas une filtration glomérulaire (le rein n'est pas impliqué dans son élimination). Sa pharmacocinétique est caractérisée par une élimination non linéaire résultant de l'association d'une clairance linéaire et d'une élimination selon le modèle de Michaelis-Menten. (73)

## V. Indications thérapeutiques

Le TOCILIZUMAB est indiqué pour :

- ✓ Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond.
- ✓ Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs), chez les patients âgés de 2 ans et plus, en cas d'un traitement inefficace par AINS et corticoïdes systémiques.
- ✓ Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.
- ✓ Le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.
- ✓ Surinfections pulmonaires.
- ✓ Le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. (71)
- ✓ Le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG) ; autrement dit la maladie d'HORTON. Cette nouvelle indication fournit la première thérapie approuvée par la FDA (La Food and Drug Administration des États-Unis), spécifique à ce type de vascularite. (73)
- ✓ Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) Le TOCILIZUMAB est en cours d'étude. (77)
- ✓ Le tocilizumab est actuellement étudié pour une utilisation dans la Pseudo Polyarthrite Rhizomélique (PPR) et semble prometteur.(73)

- ✓ L'intérêt du Tocilizumab est bien documenté au cours de maladie de Still de l'adulte MSA articulaire chronique réfractaire. Ce traitement semble efficace sur la symptomatologie articulaire et sur les symptômes systémiques associés.(78)
- ✓ Le traitement de la maladie de Behçet (Le taux d'IL-6 est corrélé à l'activité de la MB). Le Tocilizumab, pourrait constituer une option thérapeutique dans la MB réfractaire. (79–81)

## **VI. Posologie et mode d'administration**

Afin de déterminer la dose de Tocilizumab; plusieurs facteurs peuvent entrer :

- La masse corporelle
- La présence de maladies sous-jacentes
- La prise simultanée d'un autre médicament (82)

### ➤ **Patients atteints de PR**

#### - **Pour la voie intraveineuse**

La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg.

Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. (71)

#### - **Pour la voie sous-cutanée**

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine en alternant les sites d'injection. (71,73) .

## **VII. Étude de l'iatrogénie médicamenteuse**

Comme tous les médicaments, le TCZ peut provoquer des effets secondaires, Ces effets pourraient survenir dans les 3 mois ou plus suivant la dernière administration de médicament. (71)

## **VII.1. Effet indésirable**

### **a. Réactions au moment de la perfusion**

Fatigue, céphalées, vertiges, fièvre, frissons, tremblements, hypo ou hypertension, nausées vomissements, éruption cutanée, rhinite, toux et des gênes respiratoires. (73)

### **b. Effet indésirable fréquent**

- Infections des voies respiratoires supérieures, Pneumonie, herpès labial, Diverticulite, Bouton de fièvre
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
- Prise du poids
- Affections vasculaires : Hypertension
- Affections hématologiques : Leucopénie, neutropénie
- Affections hépatobiliaires : Transaminases hépatiques augmentées, Bilirubine totale augmentée, Toxicité hépatique
- Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale, Diarrhée, Colon, Nausées et Vomissements. (73,74)

### **c. Effet indésirable rare**

- Perforations gastro-intestinales
- Le 14 janvier 2021 selon La FDA : un Signal potentiel d'un risque grave de réactivation de l'hépatite B par le tocilizumab.
- Le 21 MAI 2019 Santé Canada a émis de nouvelles mises en garde concernant l'emploi du tocilizumab. Des cas de lésions hépatiques graves ont été signalés chez des patients traités par tocilizumab.
- Le CNPM (centre national de la pharmacovigilance et de matériovigilance) a reçu pour avis, un cas de neuropathie optique survenu suite à l'utilisation du Tocilizumab chez une patiente présentant une polyarthrite rhumatoïde sévère et active.(83)

## **VII.2. Contres indications**

Le tocilizumab ne doit pas être administré chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité connue à la substance active ou à une de ses composantes (des excipients). (74)
- Une infection sévère, actives ou évolutives ; à l'exception de la COVID-19. (71,74)
- Troubles hématologiques (polynucléaires neutrophiles < 500/ml ; plaquettes <50000/ml).(75)
- Combinaison avec les inhibiteurs du TNF-alpha simultanément ou jusqu'à un mois après traitement par des anticorps anti- TNF. (72)
- Les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle, contre la poliomyélite (par voie orale) et Interaction médicamenteuse

### VII.3. Interaction médicamenteuse

#### ➤ Interactions de Tocilizumab avec des substrats du Cyp-450

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par les l'IL-6. Elle est restaurée après de traitement par tocilizumab. (72)

Le tocilizumab ayant une longue demi-vie d'élimination ( $t_{1/2} = 13$  jours), son effet sur l'activité enzymatique du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. (72)

Par conséquent :

#### ➤ Tocilizumab peut diminuer l'efficacité des traitements suivants

- Les contraceptifs oraux.
- Warfarine.
- Cyclosporine.
- Les médicaments de type « statine » pour traiter les niveaux élevés de cholestérol (par ex. l'atorvastatine, la lovastatine, la simvastatine).
- Les antagonistes du calcium (par ex. le diltiazem, la nifédipine, le vérapamil).
- Théophylline.
- Phénytoïne.
- Benzodiazépines (par ex. le clonazépam, le diazépam, le lorazépam).
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. le lansoprazole, l'oméprazole).
- Dextrométhorphan. (72)

➤ **Associations avec précaution d'emploi**

Le Tocilizumab en association avec méthotrexate provoque une additivité de la toxicité hépatique. (75)

**VIII. Populations particulières**

**VIII.1. Influence des états physiologiques sur l'activité pharmacologique du Tocilizumab**

**a. Personnes âgées (>65)**

Parmi les personnes qui prennent du tocilizumab, la fréquence des infections graves chez les sujets âgés de 65 ans et plus est trop élevée, que ceux de moins de 65 ans. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de tocilizumab à ces patients. (82)

Chez les sujets âgés la capacité hépatique diminue, et pour réduire le risque de problème hépatique liée à l'utilisation de tocilizumab ; La modification du schéma thérapeutique (optimisation thérapeutique) est nécessaire :

- La surveillance du bilan hépatique
- Une adaptation de la posologie (Réduction de la dose)
- Faire un switch thérapeutique
- Interruption ou arrêt de traitement

**b. Femme enceinte et allaitante**

- Grossesse : Le tocilizumab ne doit pas être administré à la femme enceinte (il peut causer des dommages au fœtus). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par tocilizumab et pendant 3 mois après son arrêt. (73)
- Allaitement : Le passage du tocilizumab dans le lait maternel est négligeable mais par prudence, il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement.(72,73)

**c. Population pédiatrique**

Le Tocilizumab peut être utilisé chez la population pédiatrique dont les patients âgés de 2 ans et plus (L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 2

ans) en adaptant les doses au poids de l'enfant. Les précautions d'utilisations et les risques sont superposables à ceux observés chez l'adulte. (71,84,85)

- Patients pesant moins de 30 kg : 10 mg/kg
- Patients pesant ou dépassant 30 kg : 8 mg/kg

Les enfants dont la mère a été traitée par tocilizumab en cours de grossesse sont considérés comme immunodéprimés pendant les 10 semaines après la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise). (85,86)

En conséquence :

- Pour les vaccins vivants (BCG...), le protocole vaccinal doit être adapté (Vaccination des personnes immunodéprimées.
- Pour les vaccins inactivés, il n'y a pas lieu de retarder la vaccination.

## **VIII.2. Influence des états pathologiques sur l'activité du Tocilizumab**

### **a. Infections**

Le tocilizumab agit sur le système immunitaire et peut réduire les défenses de l'organisme contre l'infection. Les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. (73)

### **b. Insuffisance hépatique**

Le traitement par tocilizumab, en association avec le MTX, peut augmenter les transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises chez les patients atteints d'une maladie hépatique active ou d'une insuffisance hépatique traités par tocilizumab. Une adaptation posologique est justifiée avec la survenue de ces troubles. (71,75)

### **c. Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Le tocilizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.(72)

### **d. L'obésité**

Le tocilizumab peut provoquer une augmentation de la masse pondérale ,par diminution du taux d'interleukine-6 (IL-6) qui conduit à l'expansion de la masse de tissu adipeux.(74,87)

#### **e. Cancer**

Le tocilizumab est un immunodépresseur, et le traitement par de tels médicaments peut entraîner un risque accru de cancer. (3)

#### **f. Perforation gastro-intestinale**

Le tocilizumab est à utiliser avec prudence chez les patients pouvant présenter un risque accru. (88)

#### **g. Risque de maladie cardiovasculaire**

La polyarthrite rhumatoïde augmente le risque d'affections cardiovasculaires. La surveillance des facteurs de risque (hypertension, hyperlipidémie) durant le traitement par Tocilizumab est nécessaire. (72)

#### **h. Ostéoporose**

La polyarthrite rhumatoïde entraîne un risque plus élevé de maladies d'ostéoporose, un régime alimentaire riche en calcium est essentiel. (89)

### **IX. Traitement par Tocilizumab**

#### **IX.1. Objectifs**

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par le tocilizumab a pour objectif :

- Améliorer les activités quotidiennes (optimisation de la qualité de vie).
- Maintenir l'autonomie fonctionnelle de même que l'insertion professionnelle du patient
- Réduire l'intensité des symptômes (soulager la douleur des patients...)

- Arrêter la cascade inflammatoire (empêcher la destruction des articulations ; stopper l'évolution de la maladie).
- Éviter les complications liées aux atteintes d'organes.
- Ralentissement ou contrôle de la progression du PR
- Obtenir une rémission, ou une faible activité de la maladie, le plus rapidement possible. C'est ce qui permet de protéger au maximum les articulations, d'éviter que leur état se dégrade.
- Limiter les séquelles de la maladie.
- Limiter les effets délétères différés du traitement. (75,85)

### **IX.2. Installation du traitement thérapeutique**

Le tocilizumab, selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère au même stade de la stratégie thérapeutique que les autres thérapies ciblées biologiques, c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique autrement dit un DMARD conventionnel (médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie), dont le méthotrexate, ou après échec d'au moins une thérapie ciblée. (85)

Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX. L'association au MTX doit être privilégiée et ainsi la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. (83)

### **IX.3. Suivi biologique et optimisation thérapeutique**

Le traitement par tocilizumab nécessite suivi biologique régulier : Bilans hématologique, hépatique et lipidique, un dépistage tuberculose et infections virales avant le traitement (IDR, radiographie pulmonaire, sérologie VHB, VHC, VIH) (75)

La perturbation des paramètres biologiques des malades traités par tocilizumab nécessite une optimisation thérapeutique basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient, il est envisageable de faire :

- ✓ Ajustement de posologie
- ✓ Maintenir la dose recommandée
- ✓ Interrompre le traitement
- ✓ Réinstaurer le traitement
- ✓ Arrêter le traitement

#### **IX.4. Évaluation de la réponse au traitement**

Le tocilizumab est un traitement qui a une efficacité remarquable sur l'inflammation articulaire de la polyarthrite rhumatoïde ) par rapport aux traitements de fond de synthèse ; il peut conduire à des rémissions, mais il ne guérissent pas la maladie . Son effet est suspensif, c'est-à-dire que la maladie réapparaît habituellement à l'arrêt du traitement. Le tocilizumab est généralement mieux toléré car il ne bloque pas l'ensemble du système immunitaire ; Il cible spécifiquement la protéine de l'inflammation (interleukine-6).

#### **IX.5. Echec au traitement**

L'échec au tocilizumab nécessite le changement de la cible thérapeutique, d'autres biothérapies sont utilisées seuls ou en association avec des traitements de fond classique (Étanercept, Adalimumab, Rituximab toujours en association au méthotrexate, Les inhibiteurs des Janus kinases et en dernier recours l'anakinra). Dans le cas de switch thérapeutique, un nouveau bilan pré thérapeutique est indispensable.(73)

Des nouvelles recherches sont en cours afin de trouver d'autres biothérapies ciblant de nouveaux mécanismes pour bloquer la cascade inflammatoire.

### **X. Conseils au patient**

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par tocilizumab nécessite une éducation thérapeutique des patients afin de les aider à comprendre leur maladie et leur traitement. Elle permet une optimisation de la qualité de vie des malades et une amélioration de leur insertion professionnelle.

#### **X.1. Conseils aux patients pour améliorer la vie quotidienne et bien gérer la Polyarthrite rhumatoïde**

- Appliquer une prévention gestuelle (sera détailler dans le guide).
- Utiliser des aides techniques en fonction de besoins (enfileur de boutons, ciseaux adaptés)
- Aménager l'environnement personnel et professionnel.
- Trouver un équilibre entre repos et activité.

- Porter des orthèses de repos et/ou de fonction.
- Privilégier des mouvements souples et lents.
- Réaliser avant de se lever un auto dérouillage matinal.
- Soulager les articulations par des exercices modérés.
- Eviter de porter des objets lourds.
- Installer un régime alimentaire équilibré et riche en calcium
- Maintenir un poids santé pour diminuer la pression sur les articulations.
- Asseoir sur un siège inclinable pour protéger les articulations des hanches et des genoux (89,90)

### **X.2. Conseils aux patients par rapport au traitement par biothérapies**

- Signaler tout cas d'infection (fièvre, frissons, des douleurs pharyngées de la toux, ou des brûlures en urinant).
- Effectuer les analyses de sang et les bilans biologiques régulièrement.
- Respecter un suivi minutieux des organes vitaux (foie, cœur ...)
- Respecter une bonne hygiène bucco-dentaire et des soins dentaires.
- Eviter les vaccins vivants atténués.
- Effectuer des visites régulières chez le dermatologue et gynécologue.
- Eviter de fumer (71,72,74)

### **X.3. Conseils aux patients par rapport au traitement par Tocilizumab**

- Surveiller régulièrement la fonction hépatique surtout si le tocilizumab est prescrit en association avec le méthotrexate (risque d'hépatotoxicité)
- Respecter u suivi biologique régulier (voir : XII.3. Suivi biologique et optimisation thérapeutique)

-Éviter les médicaments dont l'utilisation simultanée avec Tocilizumab peut provoquer une interaction médicamenteuse (voir :X. Interactions médicamenteuses)

-Dépister régulièrement contre les maladies dont le survenu est accru par l'utilisation de Tocilizumab (cancer, perforation gastrointestinale, problèmes cardiovasculaires)

- Maintenir un poids santé

- Adopter une contraception efficace

-Arrêter le traitement trois mois au moins avant d'essayer de procréer(87)

- les enfants dont la mère était traitée par Tocilizumab durant la grossesse sont considérer comme immunodéprimés les 10 semaines après la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise)(86)(91)

-Éviter d'allaiter durant le traitement par Tocilizumab (78,91,92)

L'éducation thérapeutique est indispensable pour une prise en charge globale et réussite des patient atteint de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab.

# Partie Pratique

## Partie pratique

Bien que les biothérapies ont amélioré significativement la prise en charge et la qualité de vie des patients en rhumatologie, mais leur effets indésirables et leurs complexité imposent un suivi régulier et une optimisation thérapeutique.

Dans notre modeste travail, nous avons réalisé une étude prospective au sein du service de la médecine physique et réadaptation fonctionnelle afin d'étudier l'utilisation d'un anti-corps monoclonal : le tocilizumab ; une molécule onéreuse qui occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

### I. Objectifs

#### I.1. Objectif principal

Étudier l'utilisation du Tocilizumab chez les patients atteints de la PR.

#### I.2. Objectifs secondaires

- ✓ Élaborer une fiche de suivi des patients atteints de la PR et traités par le Tocilizumab.
- ✓ Comprendre mieux la PR chez les patients traité par TCZ.
- ✓ Étudier l'historique médicamenteux des patients atteints de la PR.
- ✓ Étudier l'iatrogénie médicamenteuse du Tocilizumab.
- ✓ Étudier l'évolution de la maladie sous TCZ.

### II. Matériels et méthodes

#### II.1. Matériels

##### II.1.1 Description de l'étude

- Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective.

- Lieu de l'étude

Étude réalisée au niveau du service de rééducation fonctionnelle de Frantz Fanon CHU blida

- Durée de l'étude

Nous avons réalisé notre étude sur une durée de 3 mois, entre décembre 2021 et mars 2022.

##### II.1.2 Description de la population étudiée

Notre travail est centré sur tous les patients adultes atteints de la PR traités par le Tocilizumab au niveau du service de rééducation fonctionnelle de Frantz Fanon blida.

Les patients de notre population ayant acceptée de participer à l'étude et de fournir les renseignements nécessaires ; suivi et traité par le Tocilizumab au sein du service quelque soit leur date de début de traitement.

### II.2. Méthodes

#### II.2.1 Intégration au sein du service

Le service de rééducation est sous la responsabilité d'un professeur, les patients sont suivis par des médecins spécialistes qui prennent en charge les pathologies inflammatoires rhumatismales.

Avant d'accéder au service, notre encadrant a expliquée la nature et l'objectif de notre travail au professeur chef, ce dernier nous a accordé l'intégration au service et nous a mis en contact et en collaboration avec un médecin spécialiste.

Puis nous nous sommes présentés en tant qu'internes en pharmacie et nous avons pu avoir le planning des séances de traitement ainsi que la liste des patients traités par tocilizumab.

#### II.2.2 Établir une relation de confiance avec l'équipe médicale

Les praticiens spécialistes et les résidents responsables des consultations des patients ainsi que les infirmiers chargés de la perfusion du produit ont montré leur intérêt pour le travail que nous devons effectuer au sein du service et ont répondu à toutes nos questions.

#### II.2.3 Établir une relation de confiance avec les patients

Nous avons rencontré les patients qui se présentent au service le jour de leur rendez-vous ; on s'est présentées en tant qu'internes en pharmacie réalisant un mémoire de fin d'étude. Nous avons entamé la discussion en expliquant la nature et l'intérêt de notre travail, les patients étaient coopérants Ils ont accepté de nous répondre et de nous fournir les renseignements dont on a besoin.

Le langage utilisé était facile simple sans termes scientifiques.

#### II.2.4 Élaboration d'un programme d'étude

Afin de mieux effectuer notre travail, nous avons préparé un plan pour cette étude qui consiste à élaborer en premier lieu une fiche technique de suivi des patients traités par le Tocilizumab ; nous nous sommes inspirés des données recueillies et du bagage que nous avons de la synthèse bibliographique.

La fiche a été discutée et finalisée avec notre encadrant du mémoire et le médecin spécialiste.

### a. Élaboration de la fiche de suivi des patients

Cette fiche contient plusieurs rubriques.

#### 1. Informations personnelles :

Ce premier volet porte sur les informations générales du patient, ce qui permet d'identifier la population concernée par l'étude :

- L'identification du patient : Nom, prénom, âge, sexe, adresse.
- L'identification du niveau socioprofessionnel du patient : profession, situation matrimoniale, nombre d'enfants.
- La consommation du tabac, car la nicotine peut provoquer ou aggraver certaines pathologies existantes.
- Le numéro de téléphone pour qu'on puisse les contacter afin de compléter les informations manquantes.

#### 2. Données morphologiques :

- Poids
- Taille
- IMC (indice de masse corporelle)

Le poids est un paramètre important à évaluer, il permet non seulement de calculer la posologie mais aussi d'étudier la relation entre l'obésité et le développement de la PR.

### 3. Antécédents :

Afin d'examiner les facteurs qui peuvent être à l'origine de la PR ; nous avons mené à chercher les antécédents cités ci dessous :

- Personnels : visent à chercher si les exercices physiques intenses dans la vie courante des patients peuvent avoir une relation avec l'apparition de la PR ; les réponses étaient par (oui : pour les personnes qui travaillait durement) ou (non : pour les patients qui ne travaillait pas assez dur dans leur vie).
- Familiaux : afin d'évaluer l'implication de la prédisposition génétique.
- Médicamenteux : permet de connaître les différents médicaments pris par le patient
- Allergiques : vise à chercher un terrain atopique, les patients qui présentent un terrain atopique ont tendance à développer une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse au Tocilizumab.
- Chirurgicaux : afin d'étudier l'impact d'une intervention chirurgicale sur l'apparition de la PR.

### 4. Autres pathologies sous-jacentes :

Dans le but d'étudier l'influence des comorbidités sur la progression de la PR et son traitement.

Nous avons noté la présence : une hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, diverticulite, obésité ..... etc.

### 5. Bilan diagnostic :

Cette rubrique nous permet de connaître :

- Les Circonstances de découverte : sont les signes permettant de poser le diagnostic de la PR (œdèmes au niveau des articulations, dérouillage matinal ...)
- La durée entre l'apparition des signes et le diagnostic.
- La date du diagnostic.

## Partie pratique

- Indication de la biothérapie : afin de connaître le motif du recours à la biothérapie, nous avons pris en considération l'inefficacité des traitements de fond classiques et /ou l'intolérance des autres traitements ; qui peuvent être à l'origine de ce recours.
- La durée entre le diagnostic et le début du traitement par la biothérapie : cette partie nous donne une idée sur l'efficacité des traitements de fond conventionnels, ainsi que la place de la biothérapie dans la prise en charge de la PR.

### 6. Bilan biologique :

Afin de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement ; nous avons pris en considération la valeur de certains paramètres biologiques dans le suivi de la PR.

Hb	GB	Plqtt	VS	CRP	ASAT	ALAT	CHOL <sub>TOT</sub>	TG

**Tableau N° 10 :** Les paramètres biologiques utilisés pour le suivi de la PR.

### 7. Traitement médicamenteux :

Cette rubrique consiste à mieux étudier le parcours thérapeutique des patients atteints de la PR, avant , pendant , et même après le switch du Tocilizumab.

- Historique médicamenteux « avant Tocilizumab » :

Cette rubrique nous permette de mentionner les différents traitements qui ont été pris par le patient avant d'arriver à la biothérapie (antalgiques, AINS, Corticoïdes, cDMARD) ou autre biothérapie (Adalimumab, Etanercept...etc).

## Partie pratique

La connaissance de l'historique médicale du patient permet de nous orienter afin de détecter d'éventuels effets indésirables cumulés

Antalgiques AINS	corticoïdes	Méthotrexate	Sulfasalazine	Immunosuppresseurs	BIOThERAPIE

**Tableau N° 11** : Historique médicamenteux des patients.

- Traitement thérapeutique « par Tocilizumab (Actemra®) » :

Cette partie contient :

\*\*Le calcul de la dose à administrer.

\*\*La durée du traitement qui nous permette d'estimer l'efficacité et la tolérance au traitement.

\*\*Numéro de la cure et la durée entre la cure actuelle et précédente : ce qui permet de découvrir les retards des perfusions et donc de déceler d'éventuelles contre indications.

- Traitement médicamenteux « simultanée avec Tocilizumab » :

Nous permet d'étudier les différents traitements concomitants avec le Tocilizumab, afin de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses.

- Switch de la biothérapie :

Un switch peut avoir lieu lors du traitement par une molécule biologique; nous avons noté : le motif du Switch, biothérapie après le switch, dernière cure avant le switch.

### 8. Iatrogénie médicamenteuse

- Effets iatrogènes :

Dans le but d'étudier les principaux effets indésirables relatifs à l'administration du Tocilizumab, nous avons élaboré le tableau ci-dessous qui illustre les principales affections rapportées dans la littérature.

Effets iatrogènes	
Affections respiratoires / infections et infestations	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Variations du poids	
Affections vasculaires	
Affections hématologiques	
Affections hépatobiliaires	
Affections gastro-intestinales	
Affections de la peau	
Autres	

**Tableau N° 12 :**Les principaux effets indésirables de Tocilizumab.

➤ Associations médicamenteuses :

Qui peuvent avoir lieu lors d'un traitement sous Tocilizumab ; induisant une diminution de l'efficacité ou nécessitant une précaution d'emploi (voir chapitre IV).

➤ Contre indications :

Après avoir cherché la durée entre les deux dernières perfusions, nous pouvons déceler d'éventuelles contre indication de TCZ, ainsi que certains cas exceptionnels où le médecin élargie l'intervalle entre deux perfusions à cause d'une anomalie au niveau du bilan biologique (par exemple la présence d'une thrombopénie) et donc la perfusion aura lieu après disparition de l'anomalie. Dans cette partie nous pouvons mieux les étudier.

### 9. Évolution de la maladie sous Tocilizumab

Afin d'étudier l'évolution de la maladie, on a pris en considération le score DAS 28 de la vitesse de sédimentation et le score DAS 28 de la protéine C réactive.

Le (Score d'Activité de la Maladie) DAS est un critère de référence d'activité de la PR, Il combine plusieurs aspects de la maladie en une seule donnée exprimée en chiffres.

### 10. Satisfaction du patient

Pour estimer la satisfaction du patient sur le traitement.

- Ci-joint la photo de la fiche de suivi des patients atteints de la PR traités par Tocilizumab :

Voir les annexes ...

### b. Recueil des informations pertinentes

D'après le planning du service, les séances de la perfusion ont lieu deux fois par semaine, dimanche et mardi ; on a pu assister et être en contact avec les patients traités par Tocilizumab.

#### 1. Déroulement de la séance de biothérapie

La perfusion du Tocilizumab ( Actemra®) est réalisée dans le cadre d'une hospitalisation du jour ( HDJ) .

Les patients arrivent au service le matin entre 9h : 30 min et 10h : 30min, ils subissent dans un premier temps une consultation médicale, (interrogatoire, examens cliniques, vérification des bilans biologiques .....etc), afin de déceler d'éventuelle contre indication et de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

Un ajustement de la dose peut avoir lieu dans certains cas.

Puis dans une autre salle, les infirmières préparent les patients pour la perfusion après le calcul de la dose.

Exemple de calcul :

Poids corporel (kg)  $\times$  0,4 (ml/kg) = dose du Tocilizumab (ml)

Ex :

Une patiente :

Poids : 85 kg.

$85 \times 0,4 = 34 =$  dose prescrite du Tocilizumab « 34 ml »

#### Administration du produit

D'abord les patients se reposent pendant quelques minutes avant que les infirmières effectuent la perfusion, cette dernière se fait par voie intraveineuse lente (une heure de temps). Après la perfusion ils prennent un repos de 10- 15 min puis ils peuvent partir.

### 2. Questionnaire

Les questions ont été posées aux patients, avant, pendant et parfois après la perfusion ; après avoir demandé leur permission.

Les patients étaient très coopérants avec nous. Parfois on rencontre le même patient deux à trois fois et ça nous a aidé à mieux suivre l'efficacité du Tocilizumab et de comprendre certains cas de contre indications (intervalle élargie).

### 3. Consultation des dossiers médicaux

Afin de compléter les informations manquantes nous avons cherché soigneusement avec l'aide des infirmières dans les dossiers médicaux.

Au terme de cette étude on a pu remplir notre fiche de renseignement.

➤ **Ci-joint un exemplaire de la fiche technique remplie**

**Voir les annexes**

## III. Résultats

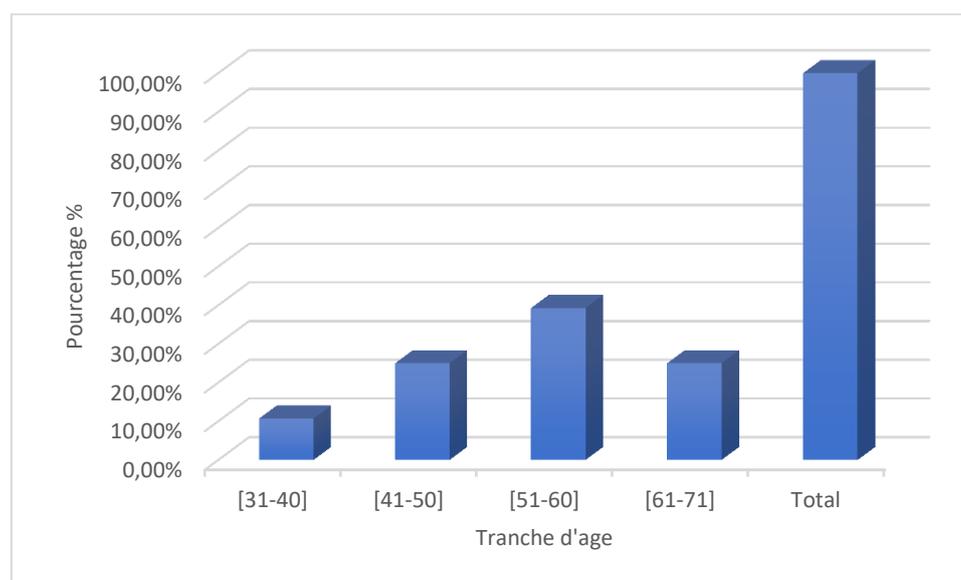
### III.1. Paramètres sociodémographiques

#### III.1.1 Répartition selon l'âge

Tranche d'âge	Le nombre d'effectif	Le pourcentage %
[31-40]	3	10.71%
[41-50]	7	25%
[51-60]	11	39.29%
[61-71]	7	25%

**Tableau N° 13 :**Les tranches d'âge des patients traités par TCZ

Dans notre étude nous avons classé nos 28 patients en quatre tranches d'âge avec un intervalle de 10 ans, l'âge moyen est égal à 55ans, avec des âges extrêmes de 31 ans pour la plus jeune personne et de 71 ans pour la plus âgée ; les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous :



**Figure N° 11 :**Répartition des patients selon l'âge.

## Partie pratique

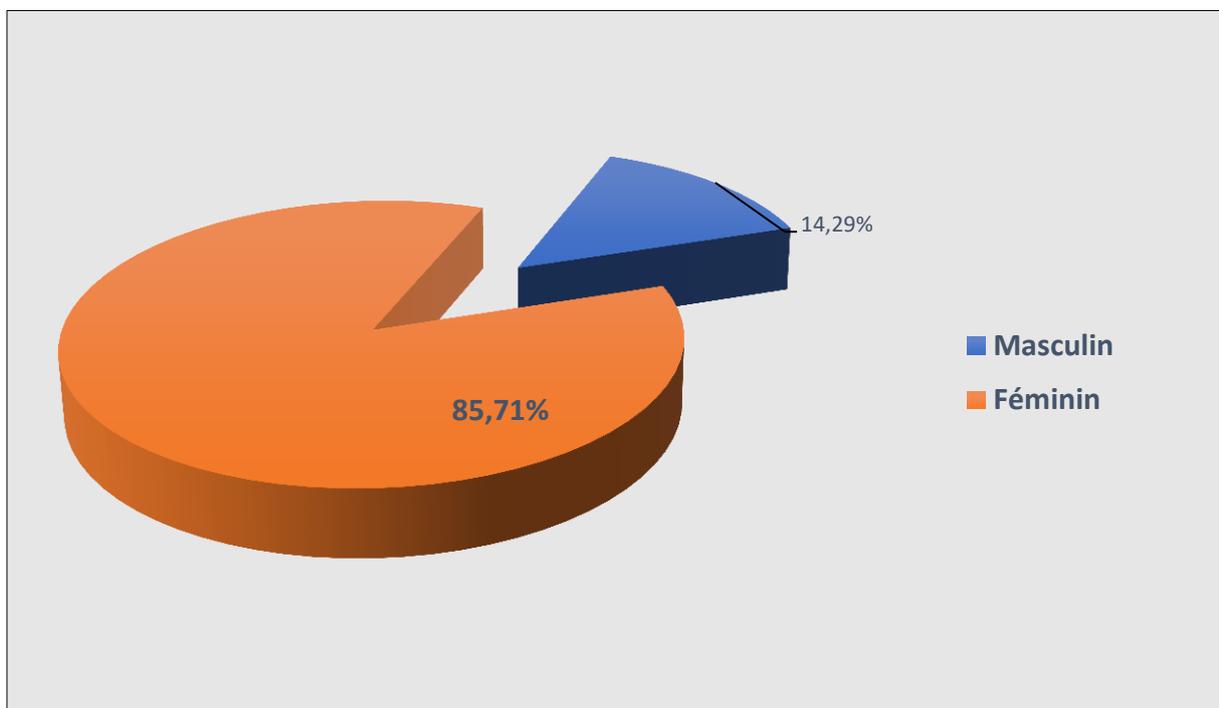
Le graphique à barres montre que 3 personnes de nos patients soit 10.71% ont un âge compris entre 31 et 40 ans, 7 patients (25%) entre 41 et 50 ans, 11 patients (39.29%) entre 51 et 60 ans et 7 patients ont un âge compris entre (25%) entre 61 et 71 ans.

### III.1.2 Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage %
Masculin	4	14.29%
Féminin	24	85.71%

**Tableau N° 14 :** Sexe des patients traités par TCZ.

Notre population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par TCZ contient 28 personnes, séparées selon leurs sexes en : 4 patients pour le sexe masculin et 24 patientes pour le sexe féminin.



**Figure N° 12 :** Répartition des patients selon le sexe.

## Partie pratique

Ce diagramme circulaire de répartition des patients selon leurs sexe, démontre que 14.29% de notre population soit 4 personnes sont des hommes et 85.71% soit 24 personnes sont des femmes.

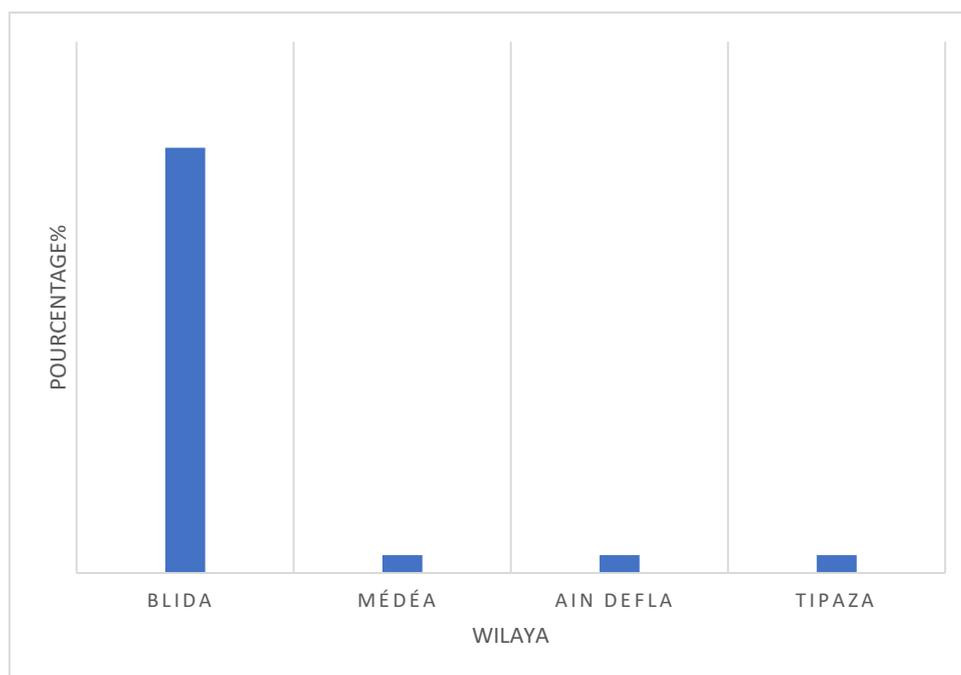
Le sexe ratio est égal à 0.17.

### III.1.3 Répartition selon l'habitat

Wilaya	Blida	Médéa	Ain defla	Tipaza
Nombre d'effectif	25	1	1	1
Pourcentage %	89.2%	3.6%	3.6%	3.6%

**Tableau N° 15 :** Répartition des patients selon leurs habitats

Nous avons étudié nos patients suivis au sein du service de rééducation fonctionnelle du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon de blida selon leur lieu de résidence, comme l'indique le tableau N° 3 ci-dessus : pour la wilaya de blida nous avons trouvé 25 patients, et un seul patient pour chacune des wilayas suivantes : Médéa, Ain defla et Tipaza.



**Figure N° 13** :Répartition des patients selon leurs habitats

La figure 3 montre que 89.2% de notre population résident à la wilaya de blida, ce qui représente 25 patients, alors que la proportion des patients restants est répartie également dans les trois wilayas suivantes : Médéa, Ain defla et Tipaza, 3.6% pour chacune, ça veut dire une personne pour chaque wilaya.

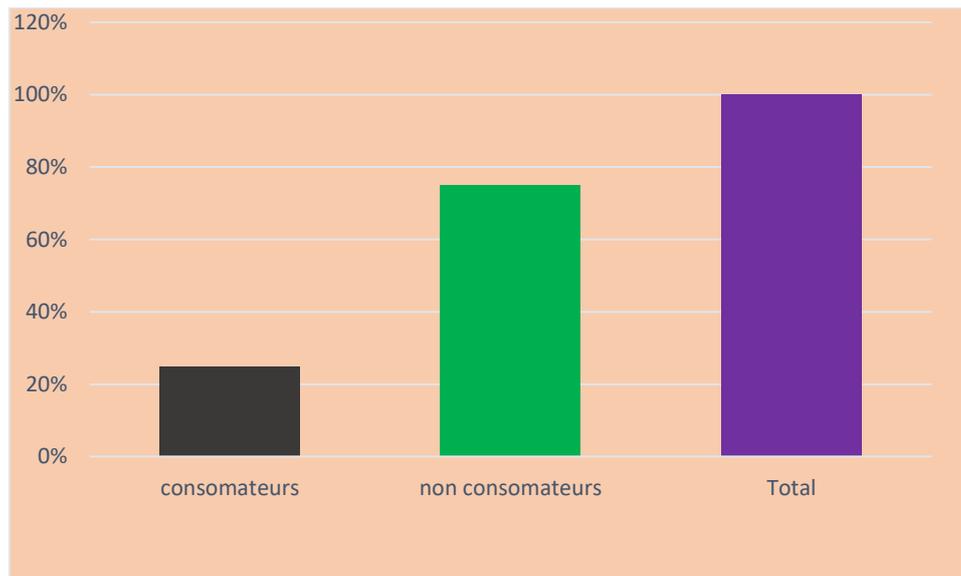
### III.1.4 Répartition selon la consommation du tabac

Patients	Nombre d'effectif	Pourcentage%
Consommateurs tabac	1	25%
Non consommateurs du tabac	3	75%

**Tableau N° 16** :Répartition selon la consommation du tabac

## Partie pratique

Dans notre étude, les 24 femmes atteintes de polyarthrites rhumatoïdes demeurent non consommatrices du tabac ; de ce fait nous avons exclu le sexe féminin de cette répartition donc la population prise était de totalité masculine, représentée par 4 patients : un patient consomme le tabac et les 3 patients restants sont des non-consommateurs.



**Figure N° 14 :**Répartition selon la consommation du tabac

Le graphique à battons ci-dessus révèle que 75% de notre population masculine choisi pour étudier la répartition selon la consommation du tabac sont des non-fumeurs, représentées par 3 patients ; cependant 25% de notre population sont des fumeurs, ce qui représente 1 patient.

### III.2. Paramètres morphologiques

#### III.2.1 Répartition selon l'indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle est un paramètre très important pour l'adaptation posologique de TCZ

#### Définition

L'indice de masse corporelle ou IMC est calculé à partir de la taille et du poids selon la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids en kg} / \text{taille}^2 \text{ (en m)}$$

#### Exemple

Soit une patiente de notre population de 1.60m et d'un poids de 66 kg ;

Son IMC =  $66 / 1,60^2 = 25.8 \text{ kg/m}^2$ .

La répartition selon la valeur d'IMC dans notre population d'étude est rapportée dans le tableau et la figure qui suivent :

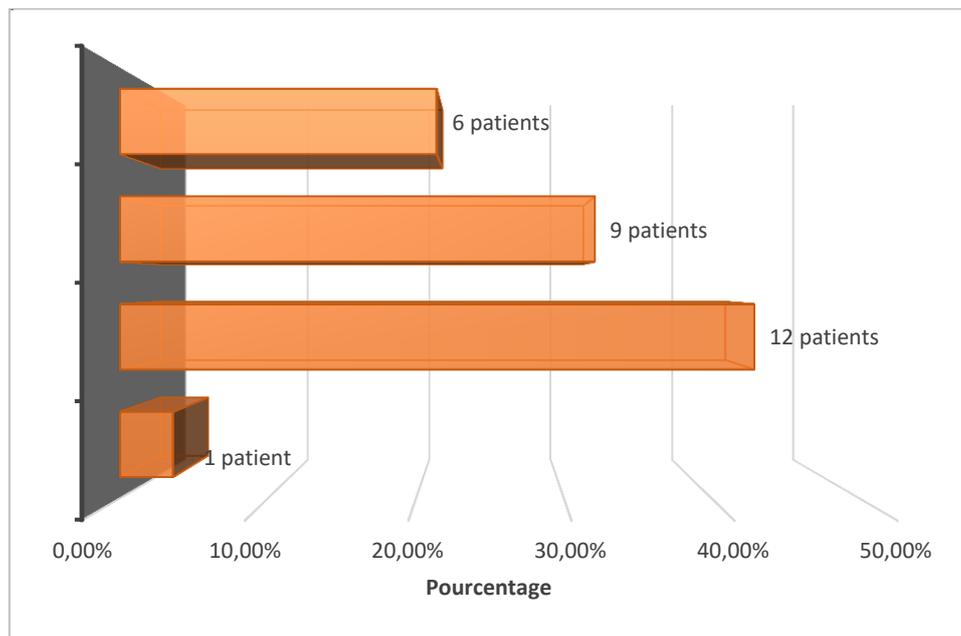
Valeurs d'IMC	< 18.5	[18.5 -25]	Sup25	Sup30
Nombre d'effectif	1	12	9	6
Pourcentage	3.6%	42.9%	32.1%	21.4%

**Tableau N° 17** : Répartition selon l'indice de masse corporelle

## Partie pratique

Nous avons classé les IMC de nos patients selon le système de classification international défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Une personne de nos patients est considérée comme trop maigre (son IMC est en dessous de 18,5). 12 patients ont une corpulence normale (la valeur d'IMC est comprise entre 18,5 et 25), 9 patients sont en surpoids (IMC au-dessus de 25), et pour 6 patients on parle d'obésité (IMC supérieur ou égale à 30).



**Figure N° 15 :**Répartition selon l'indice de masse corporelle

La figure ci-dessus indique que dans notre population étudiée : 3.6% des patients présente une insuffisance pondérale (1 personne), 42.9% des patients ont une corpulence normale (12 personnes), 32.1% de la population en surpoids (9 personnes) et 21.4% des patients présentent une obésité (6 personnes).

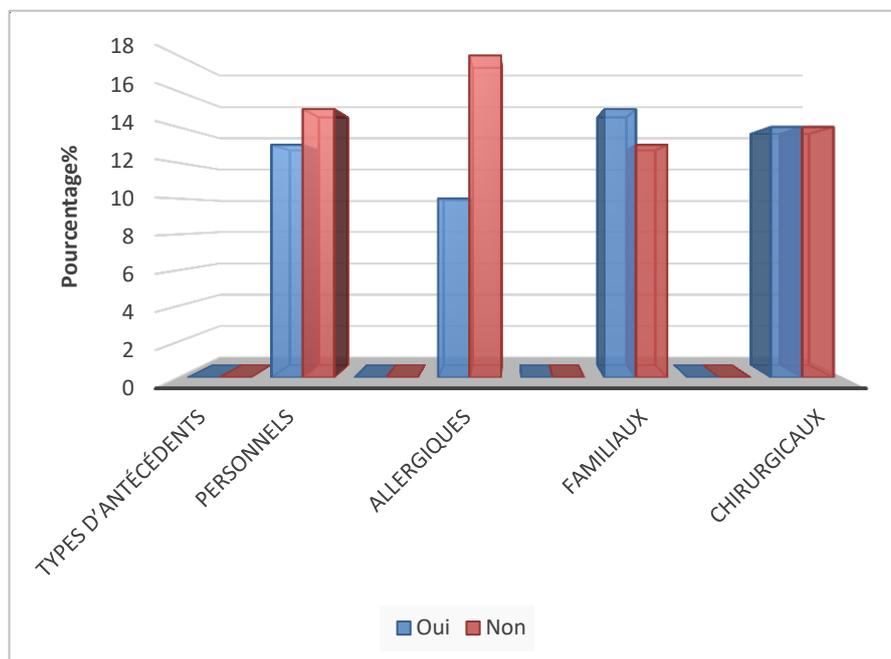
### III.3. Répartition selon les antécédents

Réponses des patients / Types d'antécédents	Nombre d'effectif	Pourcentage %	Nombre d'effectif	Pourcentage %
	Oui		Non	
Personnels	13	46%	15	54%
Allergiques	10	36%	18	64%
Familiaux	15	54%	13	46%
Chirurgicaux	14	50%	14	50%

**Tableau N° 18 : Répartition selon les antécédents**

Nous avons classé nos 28 patients selon la présence ou l'absence des antécédents suivants : personnels, allergiques, familiaux et chirurgicaux, les résultats obtenus sont représentés dans le graphique à bâtons si dessous.

Figure N° 16 :Autres antécédents



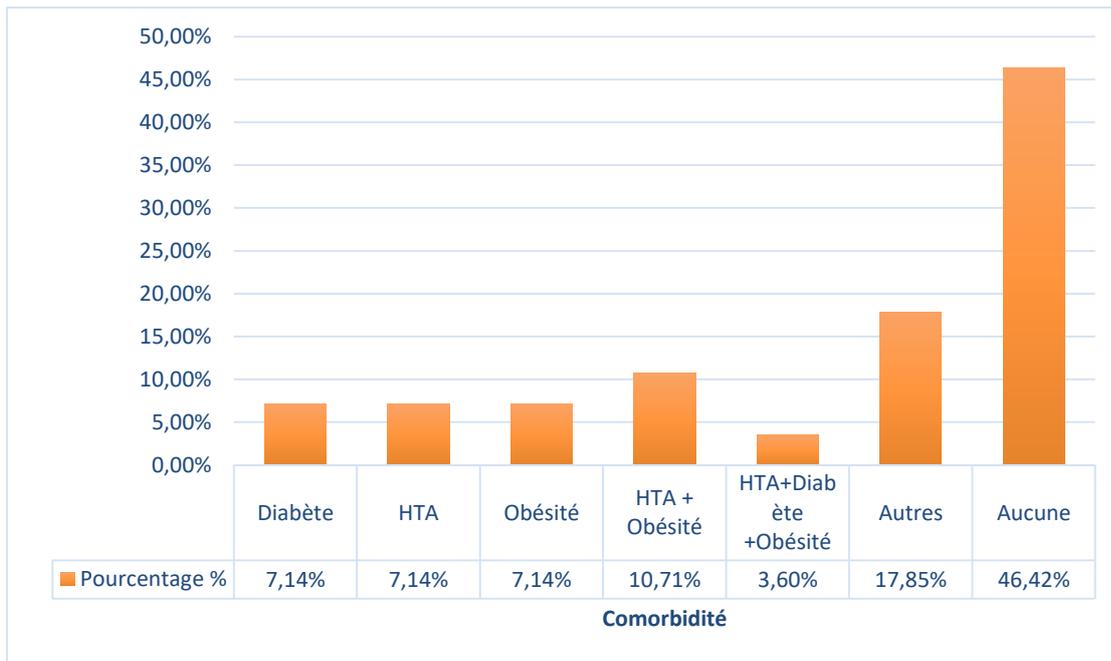
Le graphique indique qu'avant entamer la biothérapie : 46 % de nos patients ( 13 personnes ) présentaient des antécédents personnels contre 54 %(15 personnes) qui ne les présentaient pas , 36 % des patients (10 personnes) présentaient des antécédents allergiques tandis que 64% (18 patients ) n'ont pas révélé un terrain atopique, 54% (15 patients) répondaient oui à la présence des antécédents familiaux alors que 46% (13 patients) répondaient non , 50% de nos patients(14 personnes) ont déjà subi une intervention chirurgical par contre les 50% restants (14 personnes) n'ont pas subi un acte chirurgicale .

### III.4. Répartition selon la comorbidité

Comorbidité	Nombre d'effectif	Pourcentage%
Diabète	2	7.14%
HTA	2	7.14%
Obésité	2	7.14%
HTA + Obésité	3	10.71%
HTA + Diabète+ Obésité	1	3.6%
Autres	5	17.85%
Aucune	13	46.42%

**Tableau N° 19 :**Répartition selon la comorbidité

46.42% de nos patients (13 patients) ne présentent aucune comorbidité, tandis que chez les 53.58% patients qui restent (15 malades) nous avons révélé la présence de pathologies associées à la polyarthrite rhumatoïde qui manifestent une par une ou en même temps ; dont le diabète, l'HTA, l'obésité et d'autres maladies.



**Figure N° 17** :Répartition selon la comorbidité.

La figure ci-dessus indique que 53.58% de notre population des malade atteints de la polyarthrite rhumatoïde possèdent au moins une maladie associée à celle-ci, manifesté seule :le diabète, l'HTA ou l'obésité 7.14% chez 2 patients pour chacune des maladies,ou au même temps : soit10.71% des malades (3patients) souffrent d'HTA et d'obésité simultanément ; 3.60 % (1 personne) qui ont le diabète, l'HTA et l'obésité parallèlement.Alors que17.85% de la population ont présenté d'autres pathologies sous-jacentes.

### ➤ **Autres pathologies sous-jacentes**

Lors de notre étude, nous avons constaté l'existence d'autres pathologies sous-jacentes à la polyarthrite rhumatoïde chez les patients sous TCZ, Ces autres pathologies sont classées dans le tableau suivant avec un pourcentage de 3.6% pour chacune (anémie, angine, goitre, hémorroïdes, ischémie épigardique antéro-septale et latérale, infection oculaire, hypotension, syndrome de côlon irritable, stéatose hépatique et problème d'estomac).

Le nombre des pathologies sous-jacentes retrouvées dans notre étude est de dix maladies tandis que le nombre de patients qui ont présenté ces pathologies est de cinq patients cela est expliqué par l'existence des associations entre les pathologies.

Autres comorbidités	Nombre d'effectif	Pourcentage%
Anémie	1	3.6%
Angines	1	3.6%
Goitre	1	3.6%
Hémorroïdes	1	3.6%
Ischémie épigardique antéro-septale et latérale	1	3.6%
Infection oculaire	1	3.6%
Hypotension	1	3.6%
Syndrome de côlon irritable	1	3.6%
Stéatose hépatique	1	3.6%
Problème d'estomac	1	3.6%

**Tableau N° 20 :**Répartition selon les pathologies sous-jacentes

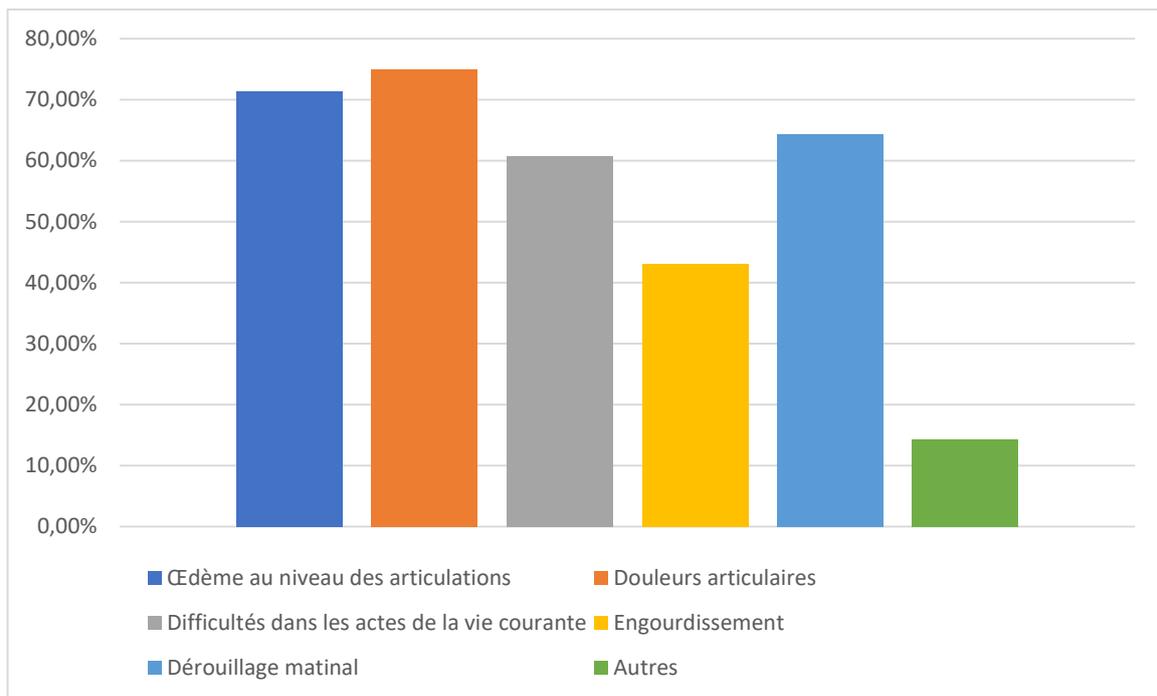
### III.5. Bilan diagnostic

#### III.5.1 Répartition selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nombres d'effectif	Pourcentage%
Œdème au niveau des articulations	20	71.4%
Douleurs articulaires	21	75%
Difficultés dans les actes de la vie courante	17	60.7%
Engourdissement	12	43%
Dérouillage matinal	18	64.3%
Autres	4	14.3%

**Tableau N° 21** :Répartition selon les circonstances de découverte

Notre étude détaillée sur les circonstances de découverte de la polyarthrite rhumatoïde chez nos 28 patients a mis en évidence 5 signes révélateurs de la maladie. Nous avons classé ces circonstances selon leurs pourcentages d'apparition, la figure ci-dessous les illustre.



**Figure N° 18 :**Répartition selon les circonstances de découverte

Avant le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, 71.4% de nos patients (20 malades) souffraient d'Œdème au niveau des articulations, 75% (21 malades) souffraient des douleurs articulaires, 60.7% (17malades) avaient des difficultés dans les actes de la vie courante, 43% (12 malades) avaient des engourdissements, 64.3% (18 malades) souffraient de dérouillage matinal et 14.3% des patients (4 personnes) souffraient d'autres signes non mentionnés dans notre étude.

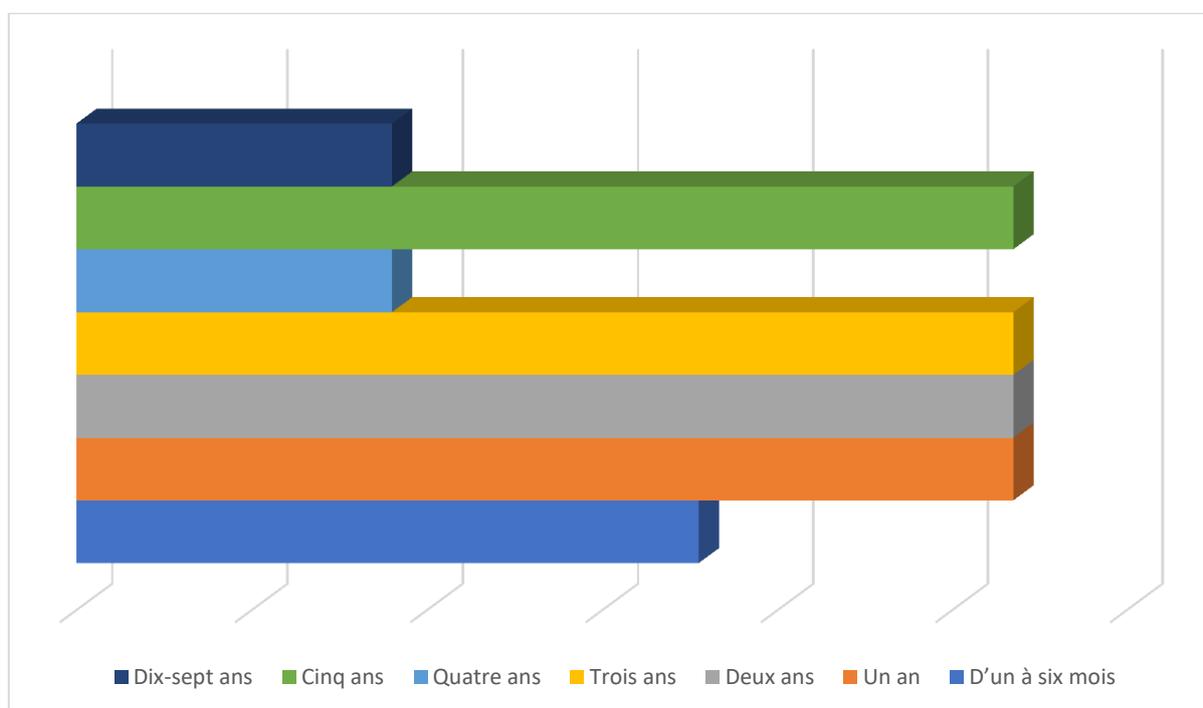
A noter qu'un patient peut à la fois présenter plusieurs signes cliniques, les associations n'ont pas été étudiées.

### III.5.2 Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et la pose du diagnostic

La durée	1à6mois	1ans	2ans	3ans	4ans	5ans	17ans	Pas d'information
Nombre d'effectif	2	3	3	3	1	3	1	12
Pourcentage%	7.1%	10.7%	10.7%	10.7%	3.6%	10.7%	3.6%	42.9%

**Tableau N° 22 :** Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et le diagnostic

Nous avons classé 57.1% de notre population selon la durée entre l'apparition des signes de polyarthrite rhumatoïde et le diagnostic de celle-ci, en périodes allant de quelques mois à quelques années. Pour les 42.9% des patients qui restent il y'avais pas d'information.



**Figure N° 19 :** Répartition selon la durée entre l'apparition des signes et le diagnostic

## Partie pratique

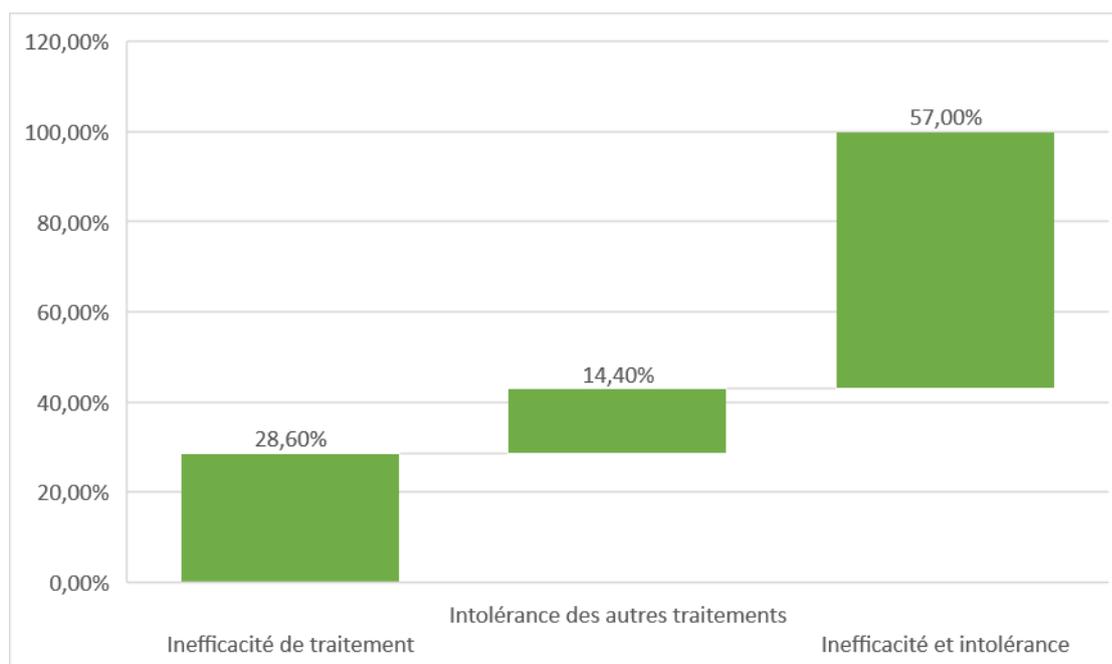
La figure démontre que 2 de nos patients (7.1%) ont mis une durée allant de 1 à 6 mois pour être diagnostiqué du PR, 3 patients (10.7%) pour chacune des périodes suivantes : 1ans ,2ans ,3ans et 5ans ; 1 personne (3.6%) a mis 4ans et une autre a mis 17ans.

### III.5.3 Répartition selon l'indication de la biothérapie

Causes	Inefficacité de traitement	Intolérance des autres traitements	Inefficacité et intolérance
Effectif	8	4	16
Pourcentage%	28.6%	14.4%	57%

**Tableau N° 23** : Répartition selon l'indication de la biothérapie

En cas d'échec des traitements de fond conventionnels chez nos patients, les médecins du service de rééducation fonctionnelle du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon de blida ont eu recours aux traitements de fond biologiques, de ce fait nous avons classé nos 28 patients en 3 catégories selon la cause de l'indication de la biothérapie.



**Figure N° 20 :**Répartition selon l'indication de la biothérapie

28.6 % des patients (8 personnes) ont eu recours au TCZ vu l'inefficacité thérapeutique des traitements de fonds conventionnels, 14.40 % des patients (4 personnes) ont présenté une intolérance aux traitements et 57 % des patients (16 personnes) ont présenté à la fois une inefficacité et une intolérance aux traitements de fond classiques.

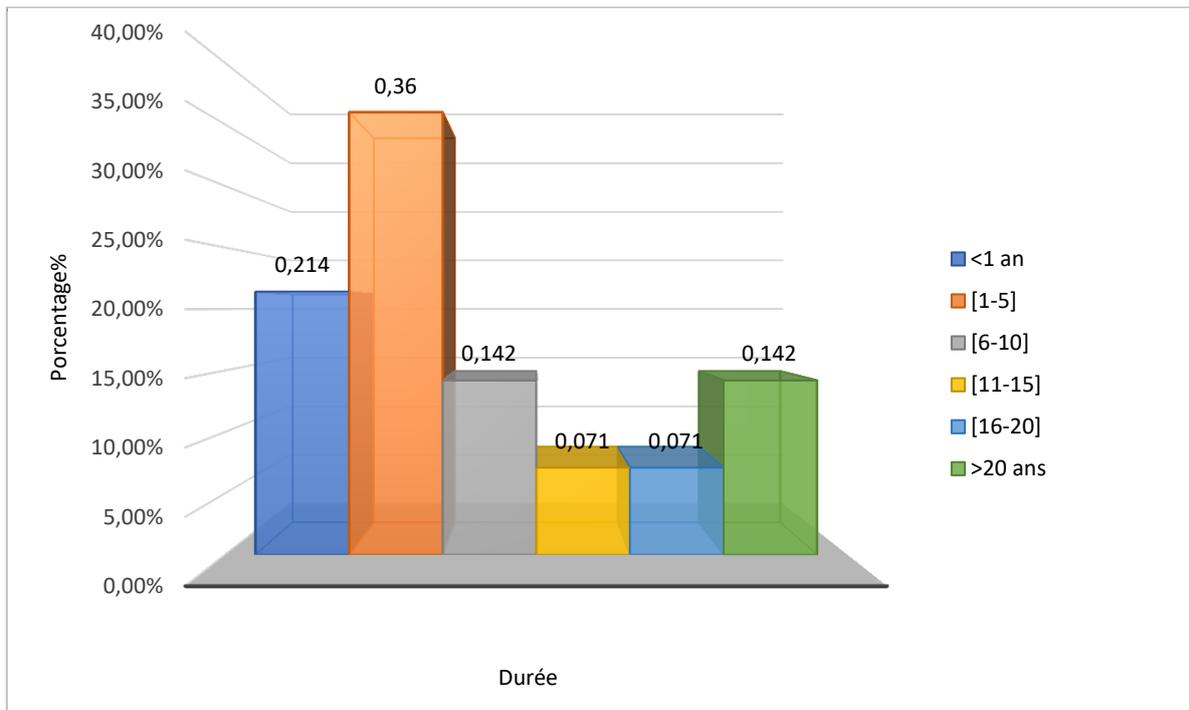
### III.5.4 Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ

La durée	<1 an	[1-5]	[6-10]	[11-15]	[16-20]	>20 ans
Effectif	6	10	4	2	2	4
Pourcentage%	21.4%	36%	14.2%	7.1%	7.1%	14.2%

**Tableau N° 24 :**Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ

## Partie pratique

Dans notre étude nous avons classé nos patients en six périodes avec un intervalle de 4 ans, selon la durée entre le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et le début de traitement par le TCZ ; la durée moyenne est égale à 8ans, avec des durées extrêmes de moins d'un an et de plus de 20 ans ; les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous.



**Figure N° 21** : Répartition selon la durée entre la pose du diagnostic et le début de traitement par TCZ

Notre population d'étude comporte : 6 patients soit 21.40 % qui ont entamé le traitement par TCZ en moins d'une année, 10 patients soit 36% ont passé entre 1 et 5 ans entre le diagnostic de la maladie et le début de la biothérapie, 4 patients ont mis une durée comprise entre 6 à 10ans, 2 patients (7.10%) qui ont passé une période de 11 à 15ans, 2 personnes (7.10%) de 16 à 20 ans et 4 personnes (14%) ont passé une durée de plus de 20 ans.

### III.6. Répartition selon les signes biologiques

Signe biologiques\ Taux	Hb	GB	Plqtt	ASAT	ALAT	CHOL <sub>TOT</sub>	TG
Inf à la norme	3	1	7	1	0	0	0
%	10.7%	3.6%	25%	3.6%			
Normal	25	22	21	19	20	20	20
%	89.3%	78.6%	75%	67.8%	71.4%	71.4%	71.4%
Sup à la norme	0	5	0	8	8	8	8
%		17.8%		28.6%	28.6%	28.6%	28.6%

**Tableau N° 25:** Répartition selon les signes biologiques

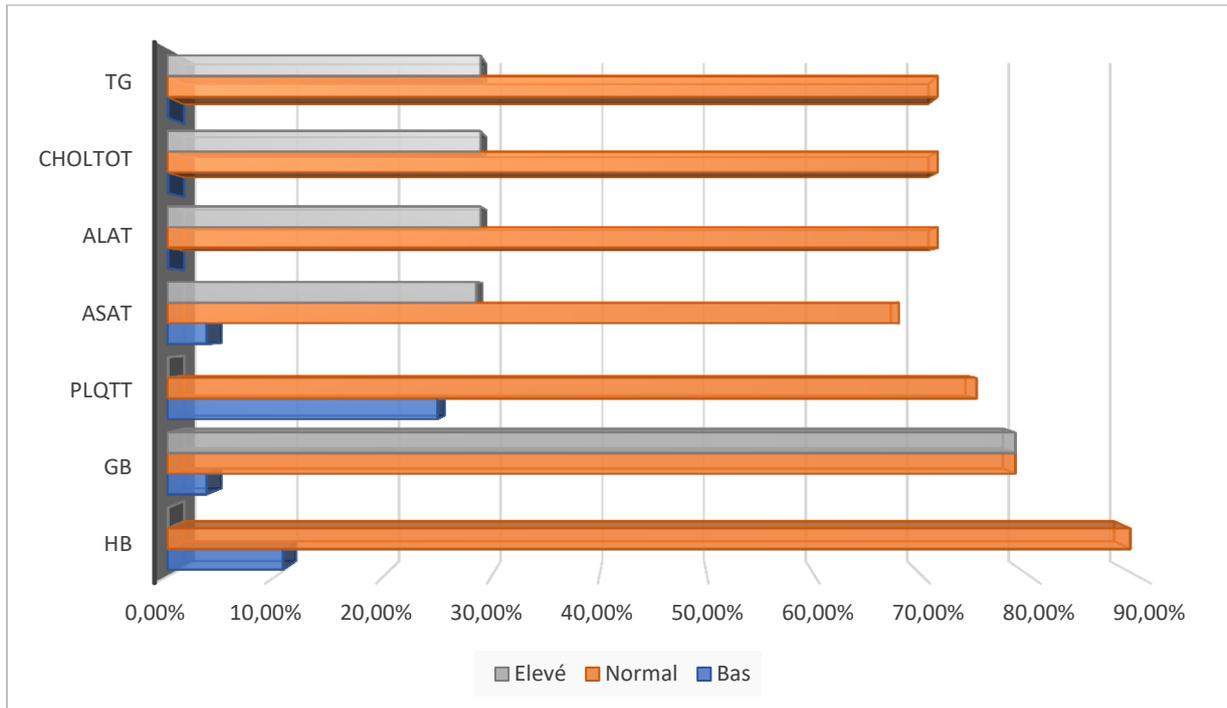
Nous avons classé les taux des signes biologiques de nos patients en trois classes (inférieure et supérieure à la norme, valeur normal) selon les normes suivantes :

- Hémoglobine : de 120 g/l à 180 g/l.
- Globules blancs de 4 000 à 10 000/mm<sup>3</sup>.
- Plaquette : 140 000 à 450 000 par microlitre (140 à 450 × 10<sup>9</sup>/l).
- ASAT  
Chez l'homme : de 10 à 40 UI/l.  
Chez la femme : de 10 à 35 UI/l.
- ALAT  
Chez l'homme : de 8 à 45 UI/l (unités internationales/litre).  
Chez la femme : de 6 à 35 UI/l.
- CHOL<sub>TOT</sub> : inférieur à 2,00 g/L (ou 5,0 mmol/L)

- TG :

Chez l'homme 0.45 à 1.75 g/l

Chez la femme 0.35 à 1.40 g/l



**Figure N° 22 : Répartition selon les signes biologiques**

La figure indique que :

- Pour l'Hb : 10.7 % des patients (3 personnes) ont un taux bas, 89.3% (25 personnes) ont un taux normal.
- GB : 3.6 % (1 personne) ont un taux bas, 78.6% (22 personnes) ont un taux normal, 17.8 % (5 personnes) ont un taux élevé.
- Plaquette : 25% (7 personnes) ont un taux bas, 75% (21 personnes) ont un taux normal.
- ASAT : 3.6% (1 personne) ont un taux bas, 67.8% (19 personnes) ont un taux normal, 28.6% (8 personnes) ont un taux élevé.

## Partie pratique

- ALAT : 71.4 % (20 personnes) ont un taux normal, 28.6% (8 personnes) ont un taux élevé.
- CHOL<sub>TOT</sub> : 71.4 % (20 personnes) ont un taux normal, 28.6% (8 personnes) ont un taux élevé.
- TG : 71.4 % (20 personnes) ont un taux normal, 28.6% (8 personnes) ont un taux élevé.

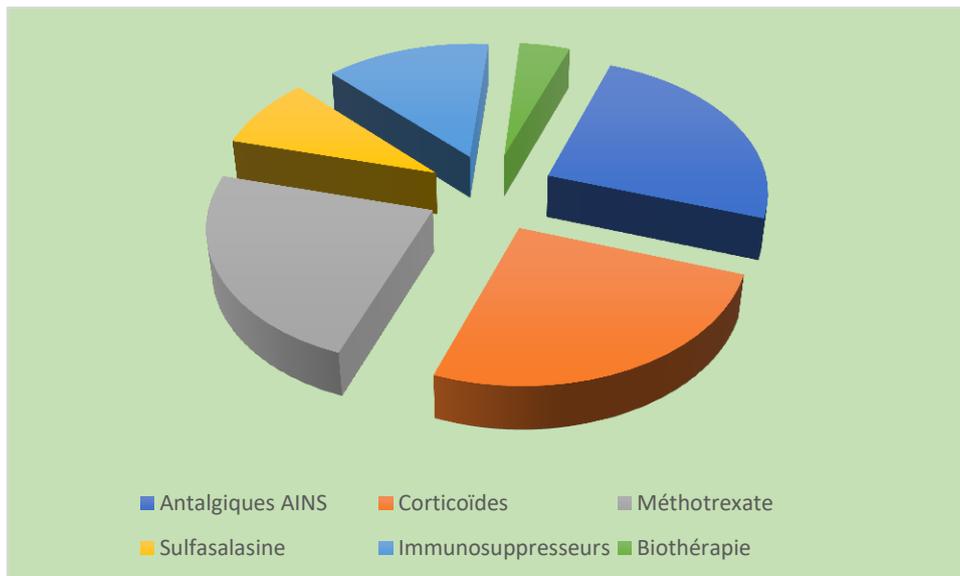
### III.7. Traitements médicamenteux

#### III.7.1 Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ

Médicaments	Antalgiques AINS	Corticoïdes	Méthotrexate	Sulfasalasine	Immunosuppresseurs	Biothérapie
Effectif	26	24	22	8	13	4
Pourcentage%	83%	86%	79%	29%	46%	14.12%

**Tableau N° 26** : Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ

Avant d'arriver au TCZ nos patients ont pris plusieurs traitements de la polyarthrite rhumatoïde ; dans le tableau 6 nous avons classé nos 28 patients selon l'historique médicamenteux avant TCZ ainsi que leurs pourcentages.



**Figure N° 23:** Répartition selon l'historique médicamenteux avant TCZ

Le diagramme circulaire indique qu'avant TCZ 83% des patients soit 26 malades prenaient des antalgiques et des AINS ,86% (24 patients) prenaient des corticoïdes, 79 % (22 patients) étaient sous MTX, 29% (8 patients) ont pris la sulfasalasine, 46 % (13 patients) étaient sous immunosuppresseurs et 14.12% (4 patients) sous biothérapie autre que le TCZ.

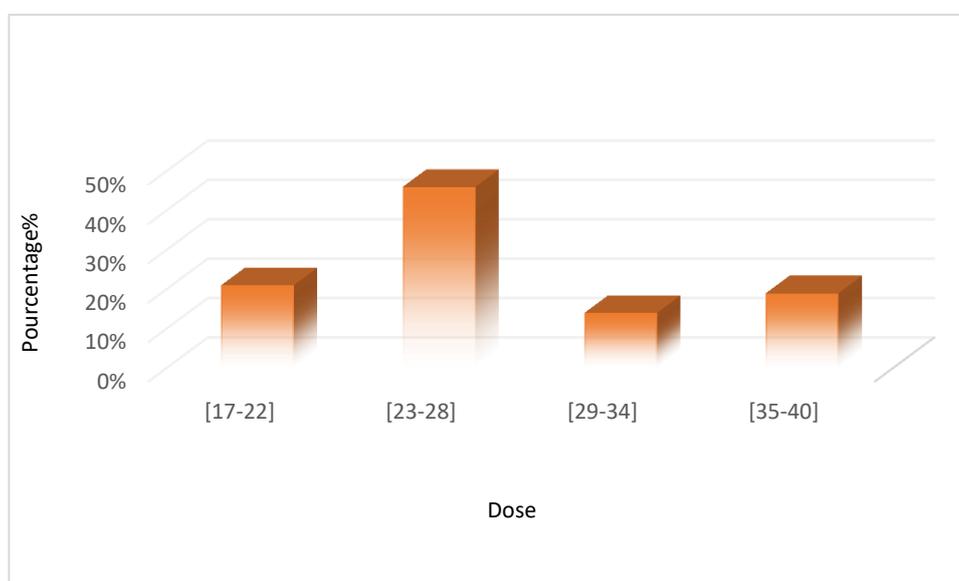
### III.7.2 Traitement thérapeutique par TCZ

#### III.7.2.1 Répartition selon la dose administrée de TCZ

Intervalle de dose	[17-22]	[23-28]	[29-34]	[35-40]
Effectif	6	13	4	5
Pourcentage%	21%	46%	14%	19%

**Tableau N° 27** : Répartition selon la dose de TCZ

Dans notre étude nous avons classé nos 28 patients en quatre intervalles selon leurs doses de TCZ avec une fourchette de 5ml, la dose moyenne est égale à 25.5ml, avec des doses extrêmes de 17ml et de 40 ml ; les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous



**Figure N° 24** : Répartition selon la dose de TCZ

## Partie pratique

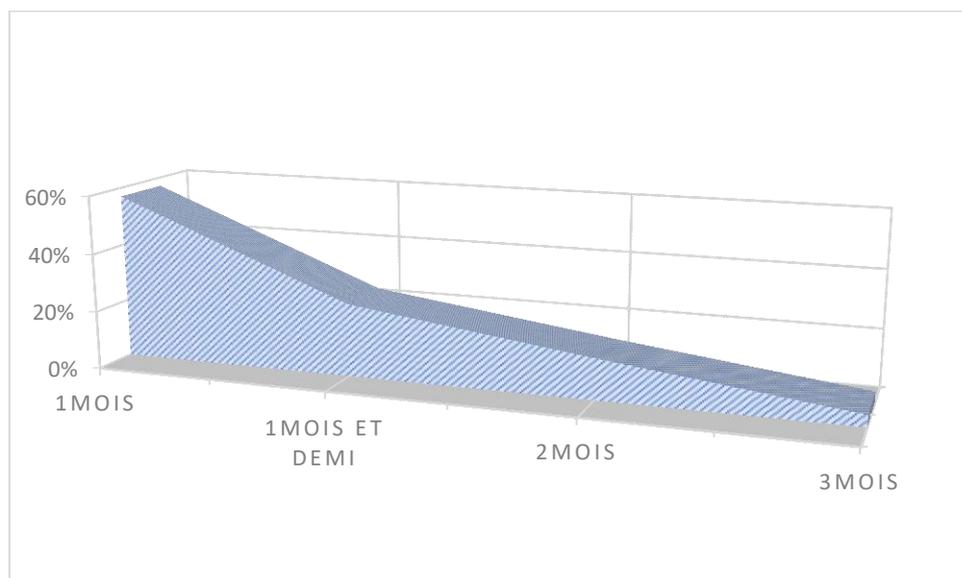
Le graphique à barres montre que 6 personnes de nos patients soit 21% prends une dose comprise entre 17 et 22 ml, 13 patients (46%) entre 23 et 28 ml, 4 patients (14%) entre 29 et 34 ml ; et 5 patients (19%) entre 35 et 40 ml.

### III.7.2.2 Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente

La durée	1mois	1mois et demi	2mois	3mois
Effectif	16	7	4	1
Pourcentage%	57%	25%	14%	4%

**Tableau N° 28 :** Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente

Pour nos malades traités par TCZ nous avons comparé la durée entre la cure précédente et actuelle de traitement pour chaque patient, le tableau de répartition montre que 16 patients ont fait un intervalle d'un mois entre les 2 cures, 7 patients 1 mois et demi, 4 patients 2 mois et 1 patients a subi un intervalle de 3mois.



**Figure N° 25 :** Répartition selon la durée entre la cure actuelle et précédente

## Partie pratique

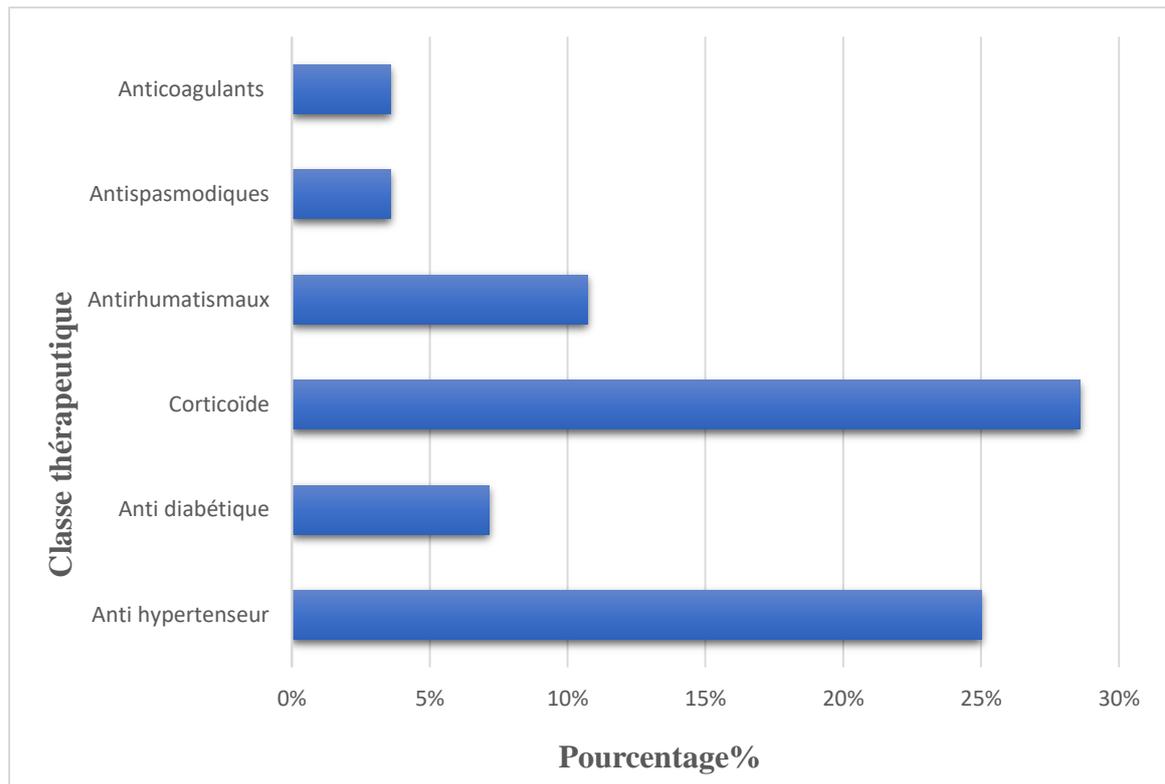
Le graphique ci-dessus illustre que dans notre population d'étude 57% des patients (16 personnes) prennent leurs cures de TCZ chaque mois, 25% des patients (7 personnes) la prennent chaque mois et demi, 14% (4 personnes) chaque 2 mois et 4% (1 personne) chaque 3 mois.

### III.7.2.3 Répartition selon le traitement médicamenteux simultanés avec TCZ

La classe thérapeutique	Effectif	Pourcentage%
Anti hypertenseur	7	25%
Anti diabétique	2	7.14%
Corticoïde	8	28.57%
Antirhumatismaux	3	10.71%
Antispasmodique	1	3.57%
Anticoagulant	1	3.57%

**Tableau N° 29 :**Répartition selon le traitement médicamenteux simultanés avec TCZ

Nos patients atteints de PR prennent des traitements médicamenteux simultanés avec TCZ, nous les avons classés en six classes thérapeutiques, représentées dans la figure ci-dessous



**Figure N° 26 :**Répartition selon le traitement médicamenteux simultané avec TCZ

Nous avons trouvé que :

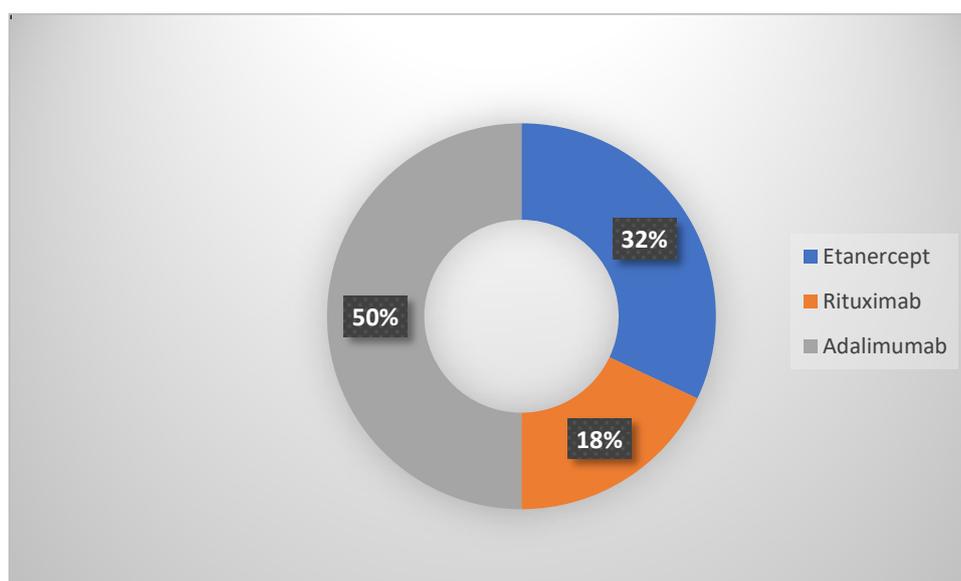
- 25% des patients (7 personnes) prennent des antihypertenseurs
- 7.14% des patients (2 personnes) prennent des antidiabétiques
- 28.57% des patients (8 personnes) prennent des corticoïdes
- 10.71% des patients (3 personnes) prennent des antirhumatismaux
- 3.57% des patients (1 personnes) prennent des antis spasmodiques
- 3.57% des patients (1 personnes) prennent des anticoagulants

### III.7.2.4 Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique

Après la rupture nationale qu'a connue notre pays, les patients ont été switchés vers d'autres molécules biologiques.

Biothérapie après le switch	Etanercept	Rituximab	Adalimumab
Effectif	9	5	14
Pourcentage%	32%	18%	50%

**Tableau N° 30 :** Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique



**Figure N° 27 :** Répartition selon la biothérapie utilisée après le switch thérapeutique

Comme l'indique le tableau ci-dessus : 9 patients ont été orientés vers Etanercept, 5 patients vers Rituximab et 14 patients vers Adalimumab.

### III.8. Iatrogénie et risques majeurs

#### III.8.1 Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ

Effets iatrogènes		Effectif	Pourcentages
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	1	4%
	Angines	3	11%
	Bouton de fièvre	5	18%
	Fièvre	1	4%
Troubles généraux	Fatigue	7	25%
	Asthénie	8	29%
	Chute de cheveux	1	4%
	Perte de l'appétit	1	4%
	Douleurs générales	3	11%
	Prise de poids	9	32%

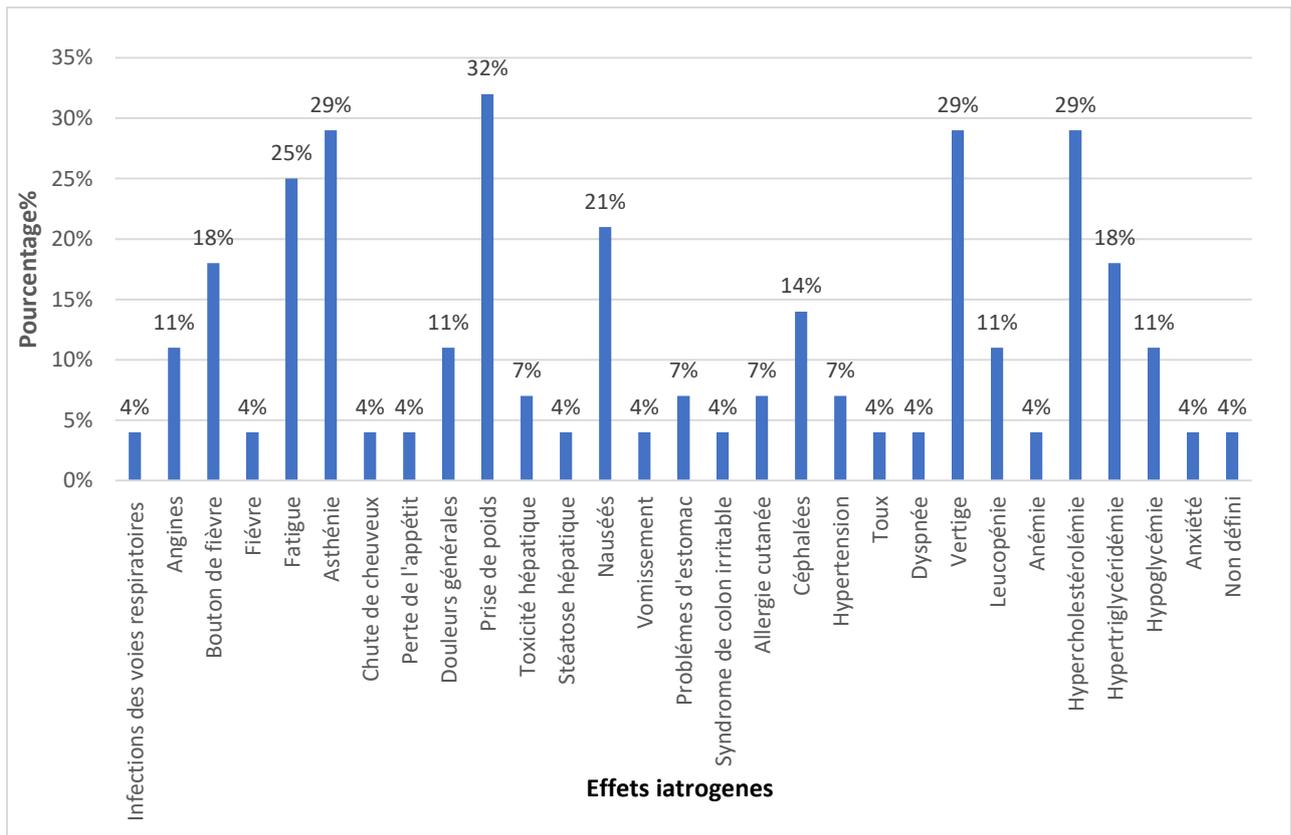
## Partie pratique

Troubles hépatiques	Toxicité hépatique	2	7%
	Stéatose hépatique	1	4%
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	6	21%
	Vomissement	1	4%
	Problèmes d'estomac	2	7%
	Syndrome de côlon irritable	1	4%
Troubles de la peau	Allergie cutanée	2	7%
Troubles du système nerveux	Céphalées	4	14%
Troubles vasculaires	Hypertension	2	7%
Troubles respiratoires	Toux	1	4%
	Dyspnée	1	4%
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	8	29%

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	Leucopénie	3	11%
	Anémie	1	4%
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hypercholestérolémie	8	29%
	Hypertriglycéridémie	5	18%
	Hypoglycémie	3	11%
Troubles psychiatriques	Anxiété	1	4%
Autres	Non défini	1	4%

**Tableau N° 31 :**Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ

Comme tout type de traitement le TCZ n'est pas dépourvu d'effets secondaires, selon les expressions de nos patients, nous les avons classés en des classes bien illustrées dans la figure ci-dessous :



**Figure N° 28 :**Répartition selon les effets iatrogènes de TCZ

- Les infections et infestations : 18% bouton de fièvre, 11% d'angines et 4% pour chacune de fièvre et infections des voies respiratoires supérieures.
- Troubles hépatiques: 7% souffraient de Toxicité hépatique, 4% Stéatose hépatique.
- Troubles gastro-intestinaux : 21% Nausées, 4% Vomissement, 7% Problèmes d'estomac, 4% Syndrome de côlon irritable.
- Troubles de la peau : 7% allergie cutanée.
- Troubles du système nerveux : 14% céphalées.
- Troubles vasculaires : 7% hypertension.
- Troubles respiratoires: toux et dyspnée 4% pour chacune.

## Partie pratique

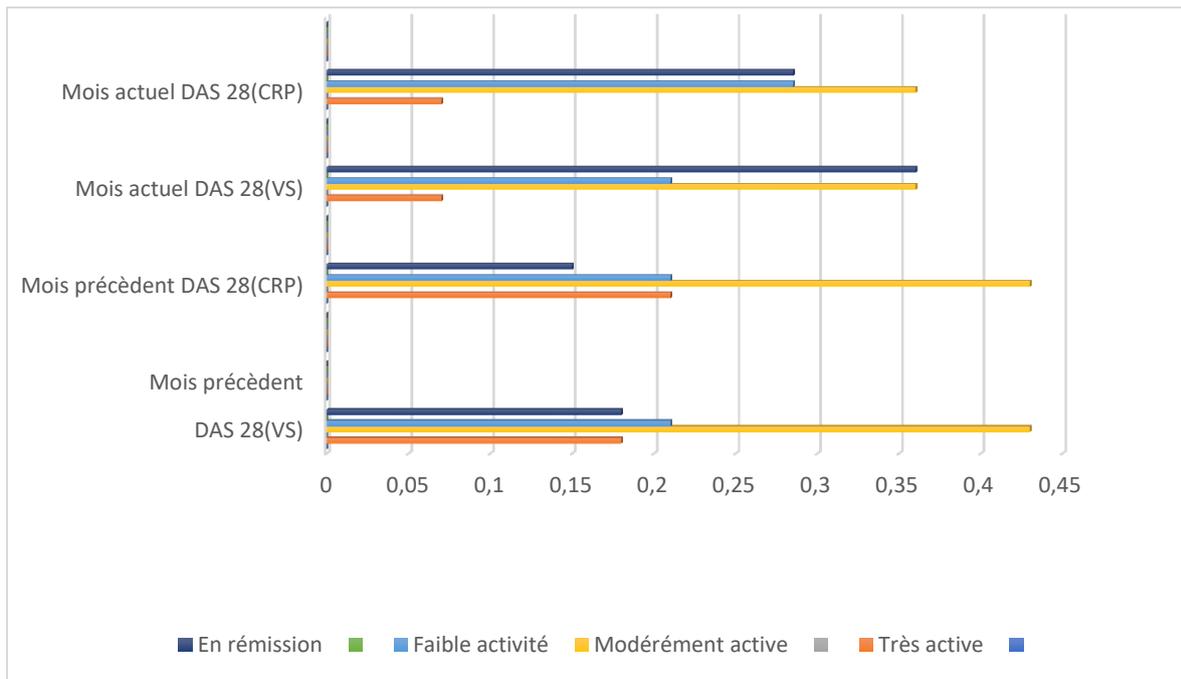
- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : 29% Vertige.
- Trouble des systèmes sanguins et lymphatiques : 11% Leucopénie, 4% Anémie.
- Troubles métaboliques et nutritionnels : 29% Hypercholestérolémie, 18% Hypertriglycéridémie, 11% Hypoglycémie.
- Troubles psychiatriques : 4% Anxiété.
- Autres : 4% des patients souffraient d'autres problèmes.
- ❖ Certains de nos patients ont présenté les associations des effets indésirables suivantes :
  - ✓ Asthénie, douleurs, céphalées (2 personnes)
  - ✓ Vertige, nausée, fatigue (3 personnes)
  - ✓ Vertige, nausée, vomissement, céphalées (2 personnes)

### III.9. Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ

Temps	Mois précédent				Mois actuel			
	DAS 28(VS)	%	DAS 28(CRP)	%	DAS 28(VS)	%	DAS 28(CRP)	%
Très active	5	18%	6	21%	2	7%	2	7%
Modérément active	12	43%	12	43%	10	36%	10	36%
Faible activité	6	21%	6	21%	6	21%	8	28.5%
En rémission	5	18%	4	15%	10	36%	8	28.5%

**Tableau N° 32** :Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ

Pour évaluer la polyarthrite rhumatoïde chez les patients traités par TCZ, nous avons classé les valeurs de DAS 28 (vs) et DAS 28 (CRP) de nos patients ; de deux mois consécutifs en fonction de l'activité de la maladie en quatre classes : très active, modérément active, faible activité et en rémission, ainsi le diagramme ci-dessous illustre les résultats.



**Figure N° 29** : Répartition selon l'évolution de la maladie sous TCZ

La figure montre que :

➤ Pendant le mois précédent

Pour le DAS28(VS) : 18% (5 patients) ont une maladie très active, 43% (12 patients) modérément active, 21% (6 patients) de faible activité et 18% (5 patients) en rémission.

Pour le DAS28(CRP) : 21% (6 patients) ont une maladie très active, 43% (12 patients) modérément active, 21% (6 patients) de faible activité et 15% (4 patients) en rémission.

➤ Pendant le mois actuel :

Pour le DAS28(VS) : 7% (2 patients) ont une maladie très active, 36% (10 patients) modérément active, 21% (6 patients) de faible activité et 36% (10 patients) en rémission.

Pour le DAS28(CRP) : 7% (2 patients) ont une maladie très active, 36% (10 patients) modérément active, 28,5% (8 patients) de faible activité et 28,5% (8 patients) en rémission.

### III.10. Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ

Satisfactions du patient	Effectif	Pourcentage%
Bonne	25	89.3%
Mauvaise	3	10.7%

**Tableau N° 33 :**Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ

Nous avons classé les impressions de nos 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en fonction de leur degré de satisfaction à l'égard du traitement par TCZ ; 25 patients étaient satisfaits du traitement et 3 patients n'étaient pas satisfaits. La figure ci-dessous illustre les pourcentages de cette classification.



**Figure N° 30 :**Répartition selon la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par TCZ

89.3% de nos patients ont eu une bonne réponse vis à vis du traitement de leurs maladie par TCZ, exprimé par 25 patients, par contre 10.70 % des patients n'étaient pas contents du médicament, cela concerne les 3 patients restants.

### IV. Discussion

Dans notre étude nous avons étudié l'utilisation de Tocilizumab chez 28 patients adultes atteints de la PR au niveau du service de la rééducation fonctionnelle de Frantz Fanon blida ; pendant 3 mois.

A la lumière des résultats obtenus, nous allons essayer de comparer et de discuter les données de notre étude avec celles de la littérature et des travaux réalisés.

#### IV.1. Paramètres sociodémographiques

##### IV.1.1. L'âge

Notre étude prospective de 28 patients a montré que l'âge de presque 40% de nos patients atteints de PR varie de 51ans à 60 ans avec un âge moyen de 55ans, ce résultat est concordant avec l'étude française réalisé au niveau de CHU de Toulouse en 2013 qui a montré que la maladie débute le plus souvent à l'âge adulte avec un pic de fréquence autour de 50 ans (93) .

##### IV.1.2. Sexe

Nous avons observé chez nos patients une prédominance féminine très marqué avec 85.71% pour femmes et 14.29% pour hommes, ce qui est similaire à une étude prospective selon **jomaa et al** menée entre janvier 2020 et juillet 2020 sur des patients diagnostiqué PR et suivi dans le service de rhumatologie à l'hôpital universitaire FETTOUMA BOURGUIBA MONASTIR avec une prédominance féminine de 86.9% pour le sexe féminin et 13.1% pour le sexe masculin (2) .

Et ce si peut être expliqué selon la Société Française en Rhumatologie par la présence des hormones sexuelles féminines qui sont considérées comme un facteur déclenchant (94).

##### IV.1.3. Tabac

Le tabac est un facteur de risque connu de développement d'une PR, il peut également avoir un impact sur le devenir de la maladie (95) . Mais selon les données recueillies dans notre population d'étude où les femmes étaient exclues, nous avons trouvé un seul consommateur du tabac parmi quatre hommes et ce n'est pas assez suffisant pour prouver l'effet du tabagisme sur la PR.

## Discussion

Tandis qu'une étude transversale selon **M.Kaouther et al**, incluant 224 patients atteints de la PR où 17.4% fumeurs et 82.5% non fumeurs ; ils ont conclu que le tabagisme ne semble pas influencer l'activité ou l'évolution structurale de la PR (96) .

### IV.2. Paramètres morphologiques

#### IV.2.1. IMC

Nous avons trouvé un IMC moyen de 27,12 % avec 32% des patients qui sont en surpoids et 21,4% souffrent d'obésité ; ces résultats sont assez proches à ceux obtenu par **Hamdi et al** , dans une étude rétrospective transversale effectuée en 2010 sur 85 patients atteints de la PR où l'IMC moyen était 28,5% (97) .

Nous savons que l'obésité dans la PR est associé à une activité plus élevée de la maladie , d'où l'importance de favoriser la perte de poids et de maintenir une activité physique régulière pour améliorer les indexes d'activité de la maladie (97) .

### IV.3. Antécédents

#### IV.3.1. Antécédents personnels

46% de nos patients avaient un ou plusieurs antécédents personnels ( ont l'habitude de faire des exercices physiques intenses, choc émotionnel ..) nous pouvons dire que ces facteurs peuvent favoriser l'apparition de la maladie, ce qui est assez similaire avec les résultats de la société française de rhumatologie en 2018 qui a constaté que dans 20% à 30% des cas, la PR survient après un évènement marquant ( stressant) tel qu'un traumatisme physique ou psychique (98) .

#### IV.3.2. Allergiques

36% de nos patients avaient un antécédent allergique (allergie saisonnière). Nous n'avons pas pu avoir une idée sur l'impact des antécédents allergiques sur les patients atteints de la PR.

### IV.3.3. Familiaux

Dans le cadre de la PR l'identification d'un antécédent familial ; constitue une donnée cliniquement pertinente, contenant des informations en rapport avec la certitude diagnostique et l'indication future à un traitement de fond biologique.

D'après les résultats de notre étude nous avons constaté que 54% des patients ont un antécédent familial, contrairement à une étude effectuée entre 2002 et 2005 par **D.Guellec et al**, sur un groupe de patients atteints de la PR où 14.1% entre eux ont rapporté un antécédent familial de PR (99) .

D' autre part , la société française de rhumatologie (SFR) a montré en 2018 que la PR n'est pas une maladie héréditaire malgré la présence de nombreux facteurs génétiques et que leurs influences sur la survenue de la maladie restent faibles (98).

### IV.4. Comorbidité

Le dépistage systématique des comorbidités est essentiel pour un traitement optimal de PR, d'autant plus que certaines associations peuvent altérer le pronostic de la PR et augmenter la morbidité des patients.

Dans notre population nous avons détecté que (46%) des patients ont présenté au moins une comorbidité tandis que 17.9 % ont présenté deux comorbidités à la fois et 3.6% ont présenté trois comorbidités. Des facteurs de risques cardiovasculaires étaient noté chez ces patients à type : HTA (14.3%), Diabète (10.7%), Obésité (21.4%).

Nos résultats concordent avec ceux d'O.Hamdi et al qui ont démontré selon une étude rétrospective transversale menée entre 2007 et 2020 la présence d'au moins une comorbidité chez 45% des patients.

Les comorbidités suivantes ont été collecté : les pathologies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques (HTA (29.8%), le diabète (23.6%), l'obésité (8%)...Etc.) et d'autres pathologies sous-jacentes(100) .

D'après ces études nous déduisons que dans presque la moitié des cas, la PR s'accompagne avec d'autres pathologies sous-jacentes.

### IV.5. Bilan diagnostic

#### IV.5.1. Circonstances de découverte

D'après les résultats de notre étude, 75% des patients atteints de la PR souffraient des douleurs articulaires, 71.4% souffraient d'œdème au niveau des articulations, 64.3% avaient d'engourdissement et d'autres avaient de dérouillage matinal, ainsi que des difficultés dans les actes de la vie courante.

la majorité des patients ont présenté les signes posant le diagnostic

#### IV.5.2. Indication de la biothérapie

La biothérapie est prescrite lorsque la maladie est encore active malgré des traitements de fond classiques tel que le MTX pendant trois à six mois.

Plus que la moitié de nos patients (57%) ont présenté une intolérance et une inefficacité au MTX, (28.6%) une inefficacité et (14.4%) une intolérance.

Selon une étude rétrospective de **Nikiphorou et al**, effectuée en 2012 montre que le tiers des patients (34 %) traité par MTX pour la PR arrêtent le traitement le plus souvent en raison d'une mauvaise tolérance (101) .

Nous constatons que l'intolérance au MTX constitue un élément essentiel dans l'indication de la biothérapie chez les patients atteints de la PR.

#### IV.5.3. Durée entre le diagnostic et le début de traitement par la biothérapie

Les résultats obtenus en ce qui concerne la durée entre le diagnostic et le début de traitement par la biothérapie, montrent qu'environ 79% des patients ont passé plusieurs années depuis leurs diagnostics avant le recours à la biothérapie pouvant aller jusqu'à plus de 20 ans parfois.

Ce long parcours thérapeutique sous les traitements de fond classiques ; augmentent ainsi l'exposition des patients aux effets cumulatifs des traitements précédents, d'où l'importance d'un suivi régulier.

### IV.6. Traitement médicamenteux

#### IV.6.1. Historique médicamenteux « avant Tocilizumab »

Nous avons observé que la majorité des patients (79%) ont pris essentiellement du méthotrexate comme traitement de fond conventionnel.

- le traitement de la crise ( 83%) antalgiques et (86%) corticoïdes.

- immunosuppresseurs (46%) « léflunomide surtout ».

- sulfasalazine (29%).

- et (14.12%) ont pris d'autre biothérapie que TCZ « soit étanercept ou adalimumab ».

D'après les premières données de l'étude française CESAME (la comité d'étude et de service des assurances maritimes et transport de France); 46% des 20919 patients inclus dans la cohorte entre 2004 et 2005 avaient été traité par au moins un traitement de fond classique, où le MTX constitue le traitement de première ligne chez les patients atteints de la PR (102) .

D'après l'étude précédente, la majorité des patients passent par MTX avant d'arriver au TCZ ce qui est en faveur avec les résultats de notre étude.

#### IV.6.2. Traitement simultanée avec Tocilizumab

Dans notre population d'étude, 79% des patients ont pris simultanément des médicaments avec Tocilizumab, et qui sont essentiellement les corticoïdes (18% methylprédnisolone surtout et 11% prednisone) ,11% immunosuppresseur (léflunomide) et unantihypertenseur (11% bisoprolol). Ainsi que d'autres médicaments (anticoagulants, antidiabétiques..).

### IV.7. Iatrogénie médicamenteuse et risques majeurs

#### IV.7.1. Effets iatrogènes

Nous avons détecté un ensemble d'effets secondaires chez les patients traités par Tocilizumab, présenté principalement par : (prise de poids) 32%, (vertige, asthénie et hypercholestérolémie) 29%, (fatigue) 25%, (nausées) 21%, (hypertriglicéridémie et bouton de fièvre) 18%.

## Discussion

Avec d'autres effets comme (maux de tête, angine, hypoglycémie, vomissement, leucopénie, ↑de la VS, allergie cutanée, infection respiratoire et problème d'estomac ; parlant de ce dernier ; un cas d'une perforation digestive a été signalé il s'agit d'une patiente B.A âgée de 50ans, On ignore la contribution relative de d'autres médicaments concomitants par rapport au TCZ dans la survenue de cette iatrogénie.

Tandis que selon **Hambardzumian et al**, cinq études multicentriques menée sur des patients adultes atteints de PR en 2011, 2012, 2013 et 2016 traités par Tocilizumab, où ils ont calculé le taux d'incidence, et ont trouvé 93 cas d'infection par 100 années – patients d'exposition, 4,4 cas d'infection grave et 0,2 cas de perforation gastro-intestinale.

Nous avons observé que les effets indésirables sont différents d'une population à une autre ; néanmoins nos résultats pourraient être expliqués par le nombre limité de patients dans notre étude.

### IV.7.2. Associations médicamenteuses

Nous avons détectée seulement deux type de médicament qui ont été pris simultanément avec le Tocilizumab et qui nécessitent une précaution d'emploi l'oméprazole et le methotrexate.

### IV.7.3. Contre indications

Nous n'avons détecté aucun cas de contre indication de Tocilizumab dans notre population d'étude.

## IV.8. Evolution de la maladie sous Tocilizumab

Nous avons remarqué une baisse significative des valeurs de DAS28, en faveur d'une rémission de la maladie, entre le mois précédent et le mois actuel, diminuant l'évolution de la PR chez les patients sous Tocilizumab ; confirmant son efficacité ainsi que d'autre étude y montrent.

Comme une étude marocaine monocentrique, rétrospective selon **F.Belaziz et al**, menée entre décembre 2015 et juillet 2016 sur dix patients adultes atteints de la PR ; où ils ont trouvé que 75% des patients après trois mois de traitement par Tocilizumab étaient répondeurs EULAR, et après six mois 50% des patients étaient en rémission et 50% étaient en faible niveau d'activité, montrant l'efficacité précoce du Tocilizumab.

### IV.9. Satisfaction des patients

Presque 90% des patients ont été satisfaits du traitement par TCZ , donc nous estimons que ce médicament est bien efficace et mieux toléré, ce qui concorde avec une étude Australienne selon **Emery et al**, réalisée entre le 27 janvier 2011 et le 31 mars 2011 sur 608 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traité par le tocilizumab, , où la plupart des patients (88 %, 302/342) étaient soit très satisfaits soit satisfaits (103) .

### V. Limites de l'étude

Les critères suivants ont provoqué la limitation de notre étude :

- La taille de l'échantillon.
- Certains patients oublient quelques informations concernant leur thérapie (historique médicamenteux, posologie .....).
- Durant l'interrogatoire avec les patients, Nous n'avons pas trouvé assez d'associations médicamenteuses.
- Nous n'avons pas détecté des cas de contre indications.

# Conclusion

La PR est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent des maladies auto-immunes, elle affecte la vie quotidienne des patients et sans traitement, après plusieurs années elle s'aggrave progressivement et peut conduire à des déformations articulaires et des destructions tendineuses d'où la nécessité d'un traitement médicamenteux qui a pour but de contrôler la maladie de façon à supprimer ou réduire ces symptômes ; afin de conserver une qualité de vie optimale.

Les patients atteints de la PR passent par différentes phases thérapeutiques médicamenteuses :

- Les traitements de la crise en 1<sup>ère</sup> intention (antalgiques, AINS, corticoïdes).
- Les traitements de fond conventionnels ou classiques ( csDMARDs) qui ont un délai d'action retardé pouvant mettre plusieurs semaines à apparaître ( 4 à 6 semaines ) .
- Les traitements de fond biologiques ou la biothérapie (bDMARDs).

La biothérapie a complètement changé le traitement de cette maladie, dans notre modeste travail nous avons réalisé une étude prospective sur l'impact de l'utilisation du tocilizumab dans la prise en charge des patients Algériens adultes atteints de la PR.

Afin de bien recueillir toutes les informations et les données pertinentes en ce qui concerne cette pathologie et son traitement médicamenteux, nous avons élaboré une fiche technique de suivi des patients qui est le fruit de notre synthèse bibliographiques et des connaissances acquises au sein du service.

Au terme de ce travail, nous avons constaté que notre population étudiée à un âge moyen de 55 ans avec une prédominance féminine très marquée et que la moitié est soit en surpoids soit souffrant d'obésité.

Le MTX représente le traitement de fond classique de référence mais sa mauvaise tolérance impose le recours à une biothérapie dont le tocilizumab.

Ce dernier, malgré un score DAS 28 en faveur d'une rémission de la maladie confirmant son efficacité et sa bonne tolérance, n'est pas dépourvu d'effets iatrogènes, nous avons constaté quelques effets principalement présentés par :

- + Prise de poids
- + Vertige
- + Asthénie
- + Hypercholestérolémie
- + Fatigue
- + Nausées
- + Hypertriglicéridémie
- + Bouton de fièvre

La conjonction de tout ces éléments peut faire considérer le tocilizumab un anticorps monoclonal anti-IL6 efficace dans le traitement de la PR et qui peut améliorer la qualité de vie des patients, sans pour autant exclure la possibilité d'avoir des effets iatrogène.

# **Annexes**

**Fiche de suivi des malades traités par « TOCILIZUMAB » au service de rééducation fonctionnelle (c.h.u blida « Frantz Fanon »)**

Date : .....

**1. Informations personnelles**

Homme :

\_Nom et prénom : ..... \_Age : ..... \_Sexe : Femme :

\_Profession : ..... \_ Adresse : ..... \_ Num tel : .....

\_Consommation du tabac : .....

\_ Situation matrimoniale :

Célibataire  Marié  Divorcé/e  veuf/ve

\_Nombre d'enfants : .....

**2. Données morphologiques**

- Poids : ..... - Taille : ..... - IMC : .....

**3. Antécédents**

\_ Personnels : ..... \_ Familiaux : ..... \_ Médicamenteux : .....

\_ Allergiques : ..... \_ Chirurgicaux : .....

**4. Autres pathologies sous-jacentes**

_ Diabète <input type="checkbox"/>	_ Néoplasie <input type="checkbox"/>	_ Diverticulite <input type="checkbox"/>
_ HTA <input type="checkbox"/>	_ Obésité <input type="checkbox"/>	_ Ins .Hépatique <input type="checkbox"/>
_ Ins.Rénale <input type="checkbox"/>	_ Ulcère gastrique <input type="checkbox"/>	_ Autres : .....

**5. Bilan diagnostic**

\_ Diagnostic de la maladie : .....

\_ Circonstances de découverte :

-Œdème au niveau des articulaires <input type="checkbox"/>	- Engourdissement <input type="checkbox"/>
-Douleurs articulaires <input type="checkbox"/>	- Déraillement matinal <input type="checkbox"/>
- Difficulté dans les actes de la vie courante <input type="checkbox"/>	- Autres : .....

\_La durée entre l'apparition des signes et le diagnostic : .....

\_Date du diagnostic : .....

\_Indication de la Biothérapie : - inefficacité des traitements de fond classiques

- Intolérance des autres traitements

\_La durée entre le diagnostic et le début du traitement par la Biothérapie :

.....

#### 6. Signes biologiques

Hb	GB	Plqtt	VS	CRP	ASAT	ALAT	CHOL <sub>TOT</sub>	TG

#### 7. Traitements médicamenteux

✓ Historique médicamenteux « avant tocilizumab »

Antalgiques AINS	corticoïdes	Méthotrexate	Sulfasalazine	Immunosuppresseurs	BIOThERAPIE

✓ Traitement thérapeutique « partocilizumab (Actemra®) »

\_ Dose : ..... \_ Durée du traitement : .....

\_ Numéro de la cure : ..... \_ Durée entre la cure actuelle et précédente : .....

✓ **Traitement médicamenteux « simultané avec Tocilizumab »**

.....  
.....

✓ **Switch de la Biothérapie**

\_ Motif du Switch : ..... \_ Biothérapie après le switch : .....

\_ Dernière cure avant le switch : .....

**8. Iatrogénie et risques majeurs**

✓ **Effets iatrogènes**

Effets iatrogènes	
Affections respiratoires / infections et infestations	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Variations du poids	
Affections vasculaires	
Affections hématologiques	
Affections hépatobiliaires	
Affections gastro-intestinales	
Affections de la peau	
Autres	

✓ **Traitement médicamenteux « simultané avec Tocilizumab »**

.....  
.....

✓ **Switch de la Biothérapie**

\_ Motif du Switch : ..... \_ Biothérapie après le switch : .....

\_ Dernière cure avant le switch : .....

**8. Iatrogénie et risques majeurs**

✓ **Effets iatrogènes**

Effets iatrogènes	
Affections respiratoires / infections et infestations	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Variations du poids	
Affections vasculaires	
Affections hématologiques	
Affections hépatobiliaires	
Affections gastro-intestinales	
Affections de la peau	
Autres	

**Fiche de suivi des malades traités par « TOCILIZUMAB » au service de rééducation fonctionnelle (c.h.u blida « Frantz Fanon »)**

Date : 28.12.2021

**1. Informations personnelles**

Homme :    
 Femme :    
 \_Nom et prénom : [redacted] \_Age : 60 \_Sexe :   
 \_Profession : / \_Adresse : rue khelha tipaga \_Num tel : 0771843458   
 \_Consommation du tabac : /   
 \_Situation matrimoniale :   
 Célibataire  Marié  Divorcé/e  veuf/ve    
 \_Nombre d'enfants : 06

**2. Données morphologiques**

- Poids : 125 Kg - Taille : 1,62 - IMC : 50

**3. Antécédents**

\_ Personnels : / \_ Familiaux : / \_ Médicamenteux : mabral, paracétamol, Mlx - léflunomide.   
 \_ Allergiques : / \_ Chirurgicaux : AVC "intervention chirurgicale"

**4. Autres pathologies sous-jacentes**

\_ Diabète  \_ Néoplasie  \_ Diverticulite    
 \_ HTA  \_ Obésité  \_ Ins .Hépatique    
 \_ Ins.Rénale  \_ Ulcère gastrique  \_ Autres : .....

**5. Bilan diagnostic**

\_ Diagnostic de la maladie : P.R.

**\_Circonstances de découverte :**

- Œdème au niveau des articulaires  - Engourdissement    
 - Douleurs articulaires  - Dérouillage matinal    
 - Difficulté dans les actes de la vie courante  - Autres : .....

**Annexe 5 :Fiche remplie page 1**



✓ **Traitement médicamenteux « simultané avec Tocilizumab »**

Sintrom - Paracétamol - Medol - Co-proxal - Biphosphonates 10mg.

✓ **Switch de la Biothérapie**

\_ Motif du Switch : Rupture . Biothérapie après le switch : Adalimumab

\_ Dernière cure avant le switch : Mars 2022

**8. Iatrogénie et risques majeurs**

✓ **Effets iatrogènes**

Effets iatrogènes	
Affections respiratoires / infections et infestations	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Vertige / Asthénie.
Variations du poids	Augmentation du poids.
Affections vasculaires	Thrombose.
Affections hématologiques	Diminution de Taux de plaquettes
Affections hépatobiliaires	
Affections gastro-intestinales	
Affections de la peau	
Autres	

✓ Associations médicamenteuses

Amépirozole

✓ Contre indications

.....  
 .....  
 .....

9.Évolution de la maladie sous Tocilizumab

DAS 28	Précédent	Actuel
DAS 28 (VS)	4,6	3,8
DAS 28 (CRP)	4,5	3,62

10. Satisfaction du patient

\_ Satisfait

\_ Non satisfait

## Références bibliographiques :

1. Aronson JK. A manifesto for clinical pharmacology from principles to practice. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2010;70(1):3-13.
2. Laurence D, Carpenter J. Un dictionnaire de pharmacologie et d'évaluation clinique des médicaments. Londres : UCL Press ; 1994;
3. Huang SM, Lertora JLL, Jr AJA. Principles of Clinical Pharmacology. Academic Press; 2012. 649 p.
4. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES N 446 Genève 1961.
5. Martin, Jennifer H. , David Henry, Jean Gray, Richard Day, Felix Bochner, Albert Ferro, Munir Pirmohamed, Klaus Mörike et Matthias Schwab. « Réaliser la vision de l'Organisation mondiale de la santé pour la pharmacologie clinique. » *Journal britannique de pharmacologie clinique* 81. 2016;223-7.
6. Avis du Conseil supérieur des médecins spécialistes et des médecins généralistes. 14 févr 2019;
7. Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Grands principes de pharmacologie médicale. 12 mai 2022;
8. Calop J, Bontemps H, Grain F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatro-pathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. Paris : Collection Les Essentiels APHIF; 1999. In.
9. Bedouch P, Bardet JD, Chanoine S, Allenet B. Iatrogenèse médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 14 juill 2022]. p. 7-17.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000025>
10. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* août 2004;13(4):306-14.
11. Les maladies inflammatoires [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/chirurgie-viscerale-pathologies-inflammatoires>
12. Maladies auto-immunes : quand nos défenses nous attaquent [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/maladies-auto-immunes-quand-nos-defenses-nous-attaquent>
13. Rhumatismes inflammatoires chroniques | Laboratoire de Recherches, Laboratoire Pharmaceutique [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.fr/inflammation-et-immunologie/rhumatismes-inflammatoires-chroniques>
14. Bernard-Paul Amor, Marcel-Francis Kahn. Dictionnaire de la polyarthrite rhumatoïde et des rhumatismes inflammatoires chroniques. 2<sup>e</sup> éd. AFPrac, Association française des polyarthritiques & des rhumatismes inflammatoires chroniques; 2012. 400 pages.
15. Jean-David Cohen ST. La polyarthrite rhumatoïde: mieux la comprendre, mieux la vivre La Santé sans tabou. Mango, 2020. 159 p.

16. Comprendre la spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
17. Arthrite juvénile idiopathique (AJI) | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrite-juvenile-idiopathique-aji>
18. Weyand CM GJ. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med*; 2014.
19. Mirabel M, Ferreira B, Sidi D, Lachaud M, Jouven X, Marijon E. Rhumatisme articulaire aigu - Perspectives. *médecine/sciences*. 1 juin 2012;28(6-7):633-8.
20. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide>
21. Bardin T, Orcel P. *Traité de thérapeutique rhumatologique*. 2e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2007. (Traités).
22. bernard mazières, masson. *guide pratique de rhumatologie*. 2<sup>e</sup> éd. 2002.
23. La polyarthrite rhumatoïde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoide->
24. Ghozlani I. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Pathophysiology of rheumatoid arthritis. 2012 [cité 12 juin 2022]; Disponible sur: <http://rmr.smr.ma/125-physiopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
25. Polyarthrite rhumatoïde: Découvrez ses symptômes et son évolution [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/ne-pas-confondre/rhumatismes-inflammatoires-chroniques/la-polyarthrite-rhumatoide>
26. Les auto-anticorps | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/les-auto-anticorps>
27. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : « le poumon rhumatoïde » - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866316300662>
28. Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>
29. Alain Cantagrel, Bernard Combe MD René Marc Flipo Éditeur. *La polyarthrite rhumatoïde: les réponses claires des spécialistes en rhumatologie 100 questions pour mieux gérer la maladie*. Maxima-Laurent du Mesnil. 197 p.
30. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde - VIDAL [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/diagnostic.html>
31. c makhlofi daho. *cours de rhumatologie*. 3.01.5417 office des publications universitaires. 2013.

32. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, Tamborrini G, Scherer A, Finckh A, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. oct 2014;81(5):426-32.
33. Haute Autorité de Santé - Professionnels [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/>
34. Les complications de la polyarthrite rhumatoïde - VIDAL [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/complications.html>
35. Minichiello É, Semerano L, Boissier MC. Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. *Revue systématique de la littérature. Rev Rhum*. janv 2017;84(1):9-16.
36. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html>
37. Comment soigne-t-on la polyarthrite rhumatoïde ? [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/soigner.html>
38. k. c luong ba gabay. traitement de fond de la par. *rev med suisse*. 2014.
39. Elsevier. ECNi : Item 192 Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Elsevier Connect. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/item-192-polyarthrite-rhumatoide>
40. hilliquin p. place des traitement de fond dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. *emc*; 2006.
41. METHOTREXATE BELLON [Internet]. VIDAL. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methotrexate-bellon-18689.html>
42. Maatallah K, Abbes M, Hanene F, Dhia K, Hamdi W. Le profil de tolérance des traitements de la polyarthrite rhumatoïde chez le sujet âgé. *Rev Rhum*. déc 2020;87:A147.
43. les traitement de fond de la polyarthrite rhumatoide [sulfasalazine]. *Erkasante Par Vidal*. 2019;
44. Europe PMC [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk557809>
45. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk557809>
46. ENBREL [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/enbrel-22915.html>
47. combe b. polyarthrite rhumatoide.
48. netgen. traitement de fond de la polyarthrite rhumatoide [internet]. *Medicale Suisse*. 2019;

49. REMICADE - VIDAL [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/remicade-17420.html>
50. HUMIRA - VIDAL [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/humira-23865.html>
51. Gilles Bouvenot CC. Guide de bon usage du médicament. (2ème édition). médecine sciences publications.; 2011.
52. ORENCIA [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/orencia-32788.html>
53. Abatacept : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/abatacept-22898.html>
54. ORENCIA [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/orencia-32788.html>
55. MABTHERA [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mabthera-5774.html>
56. Simmons D. Targeting kinases: A new approach to treating inflammatory rheumatic diseases. 13:426-34. Curr Opin Pharmacol. 2013;
57. Amrhein J, Drynda S, Schlatt L, Karst U, Lohmann CH, Ciarimboli G, et al. Tofacitinib and Baricitinib Are Taken up by Different Uptake Mechanisms Determining the Efficacy of Both Drugs in RA. Int J Mol Sci. 10 sept 2020;21(18):6632.
58. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. mai 2018;78(7):761-72.
59. Actualité - Xeljanz (tofacitinib) : l'ANSM demande aux professionnels de santé et aux patients de bien respecter la dose autorisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde - ANSM [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/xeljanz-tofacitinib-lansm-demande-aux-professionnels-de-sante-et-aux-patients-de-bien-respecter-la-dose-autorisee-dans-le-traitement-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
60. Polyarthrite rhumatoïde : OLUMIANT (baricitinib), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22091-polyarthrite-rhumatoide-olumiant-baricitinib-premier-representant-d-une-nouvelle-classe-therapeutique.html>
61. Haute Autorité de Santé - ENBREL (étanercept), anti-TNF  $\alpha$  [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2671797/fr/enbrel-etanercept-anti-tnf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671797/fr/enbrel-etanercept-anti-tnf)
62. KINERET [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/kineret-21993.html>
63. TROLOVOL [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/trolovol-10616.html>
64. NEORAL [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/neoral-6547.html>

65. Neoral - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - SanteChezNous.com [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://santecheznous.com/drug/getdrug/neoral>
66. prdiagnostic\_prise\_en\_charge\_initiale\_-\_recommandations\_2007\_11\_30\_\_15\_10\_8\_320.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic\\_prise\\_en\\_charge\\_initiale\\_-\\_recommandations\\_2007\\_11\\_30\\_\\_15\\_10\\_8\\_320.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf)
67. Gastaldi R, Baillet A, Gaudin P. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. *Rev Rhum Monogr.* sept 2017;84(4):377-81.
68. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
69. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-421/traitement-de-fond-de-la-polyarthrite-rhumatoide#tab=tab-read>
70. ] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Letters.* 2011.
71. roactemra-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf)
72. Actemra\_PM\_F.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.rochecanada.com/PMs\\_Fr/Actemra/Actemra\\_PM\\_F.pdf](https://www.rochecanada.com/PMs_Fr/Actemra/Actemra_PM_F.pdf)
73. Recommandations Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) [Internet]. VIDAL. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/biomedicaments-immunomodulateurs-et-autres-anticorps-et-proteines-de-fusion-4042.html>
74. Elsevier Masson. guide de thérapeutique par lemuter. 9eme edition. 2017.
75. pharmacie clinique et therapeutique. 5 eme edition.
76. Guglielmi L. Les cytokines et leurs récepteurs. Masters LMD en immunopathologie. Université de Montpellier;
77. Lau EMT, Giannoulitou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* oct 2017;14(10):603-14.
78. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2015;36(5):319-27.
79. Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg.* avr 2012;114(3):297-8.

80. Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al. A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol.* avr 2012;22(2):298-302.
81. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine.* déc 2008;44(3):373-6.
82. Gouvernement du Canada SC. Renseignements importants sur l'innocuité de ACTEMRA® (tocilizumab) - Risque d'hépatotoxicité - Rappels, avis et avis de sécurité – Canada.ca [Internet]. Gouvernement du Canada, Santé Canada, Produits de santé commercialisés; 2021 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/renseignements-importants-sur-innocuite-actemrar-tocilizumab-risque-hepatotoxicite>
83. Bulletin\_3\_2020.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.cnpm.org.dz/images/Bulletin\\_3\\_2020.pdf](https://www.cnpm.org.dz/images/Bulletin_3_2020.pdf)
84. Comment se traite aujourd'hui la Pseudo Polyarthrite Rhizomélique ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/pseudo-polyarthrite-rhizomelique/comment-se-traite-aujourd'hui-la-pseudo-0>
85. CT-18896\_ROACTEMRA\_PIC\_REEV\_AvisDef\_CT18896.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18896\\_ROACTEMRA\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18896.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18896_ROACTEMRA_PIC_REEV_AvisDef_CT18896.pdf)
86. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tocilizumab> [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tocilizumab>
87. Trinh B, Peletier M, Simonsen C, Plomgaard P, Karstoft K, Klarlund Pedersen B, et al. Blocking endogenous IL-6 impairs mobilization of free fatty acids during rest and exercise in lean and obese men. *Cell Rep Med.* 21 sept 2021;2(9):100396.
88. Guide des médicaments : Tocilizumab (Actemra) [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.rheumatology.org/Learning-Center/Medication-Guides/Medication-Guide-Tocilizumab-Actemra>
89. Haute Autorité de Santé. guide affection de longue durée. La prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde Décembre 2008.
90. Vidal .polyarthrite rhumatoïde conseils au patients. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthriterhumatoide1481.html#d524e210>
91. Tocilizumab grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tocilizumab>
92. Tatsuno M. Histoire de la professionnalisation du pharmacien clinique moderne. *Rev Hist Pharm.* 1996;84(312):144-6.
93. La polyarthrite rhumatoïde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoide->

94. Quelles sont les causes de la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quelles-sont-les-causes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
95. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerré T. Conséquences du tabac sur le devenir de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr.* févr 2018;85(1):48-51.
96. Kaouther M, Miri S, Ferjani H, Ben Nessib D, Triki W, Dhia K, et al. Tabagisme et polyarthrite rhumatoïde : quel risque ? *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A161.
97. Hamdi O, Bouden S, Saidane O, Ben Tekaya A, Tekaya R, Mahmoud I, et al. Impact de l'indice de la masse corporelle sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* déc 2020;87:A107-8.
98. Quelles sont les causes de la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quelles-sont-les-causes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
99. Guellec D, Carvajal Alegria G, Daien C, Gossec L, Guillemin F, Berenbaum F, et al. Impact d'un antécédent familial de polyarthrite rhumatoïde chez les patients présentant une polyarthrite débutante : données de la cohorte ESPOIR. *Rev Rhum.* 1 déc 2020;87:A160.
100. Hamdi O, Bouden S, Saidane O, Ben Tekaya A, Tekaya R, Mahmoud I, et al. Comorbidités chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 déc 2020;87:A111-2.
101. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Badcock A, Östör AJK, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol.* 1 mai 2014;33(5):609-14.
102. Méthotrexate : l'oublié [Internet]. FMC-HGE. 2006 [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2006-paris/methotrexate-l'oublie/>
103. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2008;67(11):1516-23.

## ملخص

تؤدي الأمراض الالتهابية المناعية الذاتية المزمنة إلى خلل في الجهاز المناعي ، مثل حالة التهاب المفاصل الروماتويدي ، عن طريق إنتاج الأجسام المضادة الموجهة ضد الغشاء الزليلي ، مما يؤدي إلى حدوث التهاب ؛ الذي يلعب فيه IL-6 دورًا مهمًا.

في سياق هذا المرض ، يهدف استخدام العلاج الحيوي بشكل أساسي إلى منع الآليات المهمة لهذا الالتهاب. درسنا استخدام Tocilizumab. مضاد IL-6 ، في مرضى PR في قسم إعادة التأهيل الوظيفي في CHU Frantz Fanon blida.

لقد أنشأنا ورقة متابعة من أجل دراسة هذا المرض وعلاجه الدوائي بشكل أفضل ، بناءً على هذا الدواء البيولوجي ؛ تمكنا من ملاحظة بعض الآثار غير المرغوب فيها والتي ظهرت بشكل رئيسي من خلال: زيادة الوزن ، والدوخة ، والوهن ، وارتفاع كوليسترول الدم. في حين أن نتائج DAS 28 كانت في الغالب لصالح مغفرة المرض ، مع إرضاء جميع مجتمع دراستنا تقريبًا ؛ من خلال تحسين أفعالهم في الحياة اليومية.

وبالتالي تأكيد فعالية TCZ ضد PR وكذلك تحمله الجيد ، ومن هنا كان الغرض الرئيسي من استخدامه.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي - العلاج الحيوي - Tocilizumab - درجة DAS 28.

## Abstract

Chronic autoimmune inflammatory diseases result in a dysfunction of the immune system, such as the case of rheumatoid arthritis, by production of antibodies directed against the synovial membrane, resulting in inflammation; in which IL-6 plays an important role.

In the context of this pathology, the use of biotherapy is mainly aimed at blocking important mechanisms of this inflammation.

We studied the use of Tocilizumab; an IL-6 antagonist, in patients with RA in the functional rehabilitation department of CHU Frantz Fanon blida.

We have established a follow-up sheet in order to better study this disease and its drug treatment, based on this biological drug; we were able to observe some undesirable effects which were mainly presented by: weight gain, dizziness, asthenia and hypercholesterolemia.

While the DAS 28 scores were mostly in favor of remission of the disease, with the satisfaction of almost all of our study population; by having an improvement in their actions in everyday life.

Thus confirming the effectiveness of TCZ against PR as well as its good tolerance, hence the main purpose of its use.

**Keywords:** rheumatoid arthritis – Biotherapy – Tocilizumab – DAS score 28

## Résumé

Les maladies inflammatoires auto-immunes chroniques se traduisent par un dysfonctionnement du système immunitaire, tel que le cas de la polyarthrite rhumatoïde, par production d'anticorps dirigés contre la membrane synoviale, entraînant une inflammation ; dans laquelle l'IL-6 joue un rôle important.

Dans le cadre de cette pathologie, l'utilisation de la biothérapie vise principalement à bloquer des mécanismes importants de cette inflammation.

Nous avons étudié l'utilisation du Tocilizumab ; un antagoniste de l'IL-6, chez les patients atteints de la PR au niveau du service de rééducation fonctionnelle de CHU Frantz Fanon blida.

Nous avons établi une fiche de suivi afin de mieux étudier cette maladie et son traitement médicamenteux, en se basant sur ce médicament biologique ; on a pu constater quelques effets indésirables qui étaient principalement présentés par : prise de poids, vertige, asthénie et hypercholestérolémie.

Tandis que les scores DAS 28 étaient majoritairement en faveur d'une rémission de la maladie, avec la satisfaction de presque la totalité de notre population d'étude ; en ayant une amélioration de leurs actes dans la vie courante.

Confirmant donc l'efficacité du TCZ contre la PR ainsi que sa bonne tolérance, d'où le but principal de son utilisation.

**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde –Biothérapie – Tocilizumab – score DAS 28.