

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA-1-
FACULTE DE MEDCINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du
diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé :

Effcacité du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde

Présenté par :

- Brahimi Nesrine
- Chorfa Fatma
- Moussaoui Chaima

Jury d'évaluation :

- **Président du jury :** Pr H. Ben Mhammed
- **Examineur :** Pr A. Bouamra
- **Encadrant :** Pr Z. Boukara

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience, le courage et la force d'accomplir ce modeste travail, sans lui rien de tout cela n'aurait pu être.

En premier lieu, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre promoteur, Professeur BOUKARA Zouhir qui nous a permis de bénéficier de son encadrement, pour ces remarques et conseils judicieux qu'il nous a prodigué tout au long de ce travail.

Nous voudrions exprimer notre gratitude aux membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer et d'examiner ce travail.

Nous remercions également l'ensemble de personnel de service physique et de réadaptation CHU Frantz-Fanon -BLIDA-, pour leur aide et pour leur accueil si chaleureux et familial.

Nos remerciements les plus sincères à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation.

Enfin, nous souhaitons adresser des remerciements spéciaux à nos parents, dont tous les mots ne sauraient exprimer notre gratitude et reconnaissance à eux pour les sacrifices qu'ils ont faits pour nous voir réussir, pour le soutien moral, les encouragements et pour leurs amours inconditionnels. Merci de nous avoir aidé à construire notre avenir «Que dieu vous garde ».

Un grand merci pour tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail de fin d'étude.

Dédicace 1

Louange à Dieu tout puissant, qui nous a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, De tendresse et d'amour à tous ceux qui nous sont chers

A ma très chère maman Djouher :

Symbole de tendresse et d'amour, qui n'a jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'encourager, c'est avec ta présence et tes douaa que j'ai dû surmonter les longues années d'études.

A mon très cher papa Bachir :

A celui qui ma soutenu toute ma vie, qui a sacrifié pour ma réussite, aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain

A mes très chers frères et sœurs :

Zohra, Rania, Abdelkader et Noureddine merci pour votre amour, votre soutien et vos aides, votre présence est une source de confort et de protection, que dieu vous préserve.

A mon cher trinôme Chaimaa et Fatima :

J'ai partagé avec vous les meilleurs moments durant ces 6 ans d'étude,, parfois durs parfois pleins de rigoles Un grand merci pour tout, pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.

A toute ma famille et mes amies, et à tous ceux qui j'aime et qui m'aime.

Nesrine...

Dédicace 2 :

Ce modeste travail est dédié :

A ma très chère mère Amina

*Quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit.
Ton affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a
toujours été ma source de force pour affronter les différentes obstacles*

A mon cher père Mohamed

*Ma précieuse offre du dieu qui n'épargne aucun effort pour me rendre heureuse
A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ma vie ma
chère grand-mère Mimi, sans oublier mes grand-pères Ahmed et Ali.*

*A toute ma famille et mes amies, A mon trinôme Nesrine et Chaima et toute la
famille Maddi et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce
travail soit possible je vous dis merci.*

*A mes très chers frères Ali et Redouane et mes chères sœurs Salma et Naziha
qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*A mes tantes Zahira, Soumia et Rachida et A tous mes cousines, Mercie pour
votre soutien que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

Fatma...

Dédicace 3 :

Je dédie mon travail

*A mes chers parents **FATIHA et AHCEN**, qui m'ont encouragé durant toute ma vie, pour leurs sacrifices, amour et soutien.*

*A la mémoire de ma chère grand-mère **AICHA**.*

*A mes sœurs **DJAZIA et HANAA**, et mon frère **Fares**, mon oncle **Mohammed** et sa femme **Rachida**, qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions.*

*A mon trinôme **NESRINE et FATMA**, on a passée des meilleures années ensemble.*

A tous mes tantes, mes amis et collègues qui m'aiment, et tous les gens qui m'ont donné de l'aide.

*A tout personne que mon cœur aime, je vous dis tout haut **Merci**.*

Chaima...

Table des matières

Introduction

Chapitre 1: Polyarthrite rhumatoïde

1. Épidémiologie:	2
2. Définition:	2
3. Etiologie de la polyarthrite rhumatoïde:	3
3.1 Facteurs génétiques :	3
3.2 Facteurs environnementaux :	3
3.3 Facteurs hormonaux :	4
3.4 Facteurs psychologiques :	4
4. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde:	4
4.1 Phase d'initiation :	4
4.2 Phase de recrutement et inflammation :	5
4.3 Phase de destruction articulaire :	5
5. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde:	6
5.1 Aspects cliniques de la PR :	6
5.2 Examens radiologiques :	9
5.3 Aspects biologiques :	9
5.3.1 Le syndrome inflammatoire :	9
5.3.2 Les auto-anticorps :	9
6. Le traitement de la PR :	10
6.1 Traitements symptomatiques :	10
6.2 Traitements de fond :	10
6.2.1 Les DMARDs :	10
6.2.2 Les biothérapies :	11
6.3 Traitements non médicamenteux :	11

Chapitre 2: L'IL6 et l'anti-IL6

I . L'Interleukine6

1. Les Interleukines :	13
2. Interleukine 6 (IL-6) :	13
3. Le rôle de l'IL6 dans la PR :	14

4. Développement d'un traitement ciblé/ IL-6R et non IL-6 :	17
II. Anti-IL6	
1. Le tocilizumab(TCZ) :	17
2. Modalité de prescription et de délivrance :	18
3. Structure et mode d'action :	18
4. Indications et place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde :	18
5. Posologie et le mode d'emploi :	19
6. Effets indésirables et contres indication :	19
7. Grossesse allaitement et fécondité :	20
8. Pharmacologie clinique du TCZ :	20
8.1 Effets pharmacodynamiques :	20
8.2 Propriétés pharmacocinétiques:	21
9. Bilan pré-thérapeutique :	22
10. Suivi thérapeutique :	23
Patients et méthodes.....	26
1. Type et objective de l'étude:.....	27
2. Population:	27
3. Méthodes :	27
4. Analyse des données :.....	27
Résultats.....	28
1. Description de la population étudiée :	29
1.1 Caractéristiques épidémiologiques:	29
1.1.1 Sexe des patients :	29
1.1.2 Age :	29
2. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR :.....	30
2.1 Evaluation du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et d'articulations gonflées (NAG) :.....	31
2.2 Evolution de DAS28-CRP et DAS28-VS sous tocilizumab :	31
2.3 Evolution de GH% (global health) sous tocilizumab:	32
2.4 Evolution de l'EVA douleur sous tocilizumab :	32

2.5	Evaluation de la satisfaction des patients:	33
3.	Tolérance :.....	34
	Discussion.....	35
	Conclusion.....	38
	Références bibliographiques.....	39
	Annexes.....	44
	Résumé	
	Abstract	

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR .	6
Tableau 2: Principales manifestations extra-articulaires de la PR.....	8
Tableau 3: Liste des effets indésirables survenus chez les patients sousActemra® reparties selon leur fréquence d'apparition	20
Tableau 4: Répartition des patients en fonctions de l'âge.....	29
Tableau 5: Répartition des moyennes des différents paramètres cliniques au cours du temps.	30
Tableau 6: Répartition des patients en fonction de leur satisfaction au traitement.....	33
Tableau 7: Effets indésirables recensés chez les patients inclus dans notre étude.....	34

Liste des figures

Figure 1: Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et une articulation chez un sujet atteint de PR	2
Figure 2: Déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoire et les cytokines anti-inflammatoire dans la synoviale rhumatoïde	5
Figure 3: Atteinte du pied	8
Figure 4: Déformation en 'coup de vent'	8
Figure 5: La Production et les cibles de l'IL-6	14
Figure 6: Effets locaux de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde. Au niveau local	15
Figure 7: Les effets systémiques de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde	16
Figure 8: Répartition de sexe des malades	29
Figure 9: Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	30
Figure 10: Évolution du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et d'articulations gonflées (NAG) sous TCZ.	31
Figure 11: Évolution de DAS28-CRP et DAS28-VS sous tocilizumab.....	31
Figure 12: Évolution de GH sous TCZ	32
Figure 13: Évolution de l'EVA douleur sous tocilizumab.....	32
Figure 14: Satisfaction des patients sous tocilizumab.....	33
Figure 15 : Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire).....	47
Figure 17: Le questionnaire de santé SF-36.....	51

Liste des abréviations

ACCP : anti protéine cyclique citrullinée.

AcM :anticorps monoclonal

ACR : American College of Rheumatology

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AUC : Aire sous la courbe

BSF-2 : B cell Stimulatory Factor-2

CRP :protéine C réactive

DMARDs :desease modifying anti-rheumatic drugs

EULAR : European League Against Rheumatism.

Fc : fragment cristalisable

FR : facteur rhumatoïde

Gp : glycoprotéine

HAS : haute autorité de santé

HLA :human leucocyte antigen

IFN γ : interféron gamma

IGG : immunoglobuline G

IL : interleukine

IPP :interphalangienne proximale

IRM : imagerie par résonance magnétique

kDa : Kilo Dalto

LBA : lavage broncho alvéolaire

LT: lymphocyte T

MCP :métacarpo-phalangienne

M-CSF : macrophage colonystimulating factor

MMPs : macrophage colony-stimulating factor

MTP :métatarso-phalangienne

MTX :methotr xate

PAD :Peptidylarginined iminase

PR :polyarthriterhumatoide

RANK : Receptor activator of nuclear factor Kappa B

SAA :s rumamyloide A

TCR : T cell receptor

TCZ : tocilizumab

TG :triglyc ride

TNF :tumornecrosis factor

VS : vitesse de s dimentation

Glossaire

Autocrine : le messenger qui agit sur la cellule même qui l'a produit

Chondrocyte : seules cellules présentes dans le cartilage, ils sont de grosses cellules rondes et pourvues d'un noyau arrondi et volumineux.

Interleukine : Substance (médiateur) sécrétée dans le sang par certaines cellules pour stimuler d'autres cellules intervenant dans les réactions immunitaires (défense naturelle ou acquise de l'organisme face à un élément reconnu comme étranger).

Liquide synoviale : ou synovie, est le liquide clair et visqueux sécrété par les membranes synoviales et qui agit comme un lubrifiant pour les articulations et les tendons.

Métacarpo-phalagienne : les articulations métacarpo-phalagienne comprennent la tête de chacun des os du métacarpe et l'extrémité de chaque première phalange des doigts.

Ostéoclastes : sont des cellules osseuses responsables de la résorption du tissu osseux, et participant donc à son renouvellement continu. Ce sont des cellules multinucléées possédant de quelques noyaux à une cinquantaine au niveau de leur pôle apical d'origine hématopoïétique.

Pannus synovial : un épaissement de la membrane synoviale responsable des lésions ostéo-cartilagineuses et tendineuses dans la Polyarthrite rhumatoïde

Paracrine : se dit d'une cellule sécrétrice dont l'action s'exerce sur les tissus voisins.

Pléiotrope : Se dit d'un gène ou d'une protéine dont les rôles sont multiples, qui influence la formation ou l'apparence de multiples traits.

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes articulaires inflammatoires chroniques, elle se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale qui prolifère et aboutit progressivement à la destruction des articulations. La PR est aussi une maladie systémique, et donc elle peut parfois entraîner des manifestations extra articulaires pouvant compromettre le pronostic vital.

La PR est une maladie auto-immune multifactorielle, l'antigène responsable de son déclenchement reste inconnu, Suite à une stimulation par cet antigène, un processus inflammatoire va se mettre en place, avec une surproduction de l'interleukine 6 (IL6), IL1 et TNF α (des cytokines pro-inflammatoire), qui vont amplifier ce processus et par conséquent la formation des lésions de la polyarthrite rhumatoïde.

L'IL6 en présence des récepteurs solubles va provoquer la différenciation des ostéoclastes ce qui induit l'activation des synoviocytes fibroblastiques, et contribue à la formation du pannus synovial et aux dégradations de l'os et du cartilage.

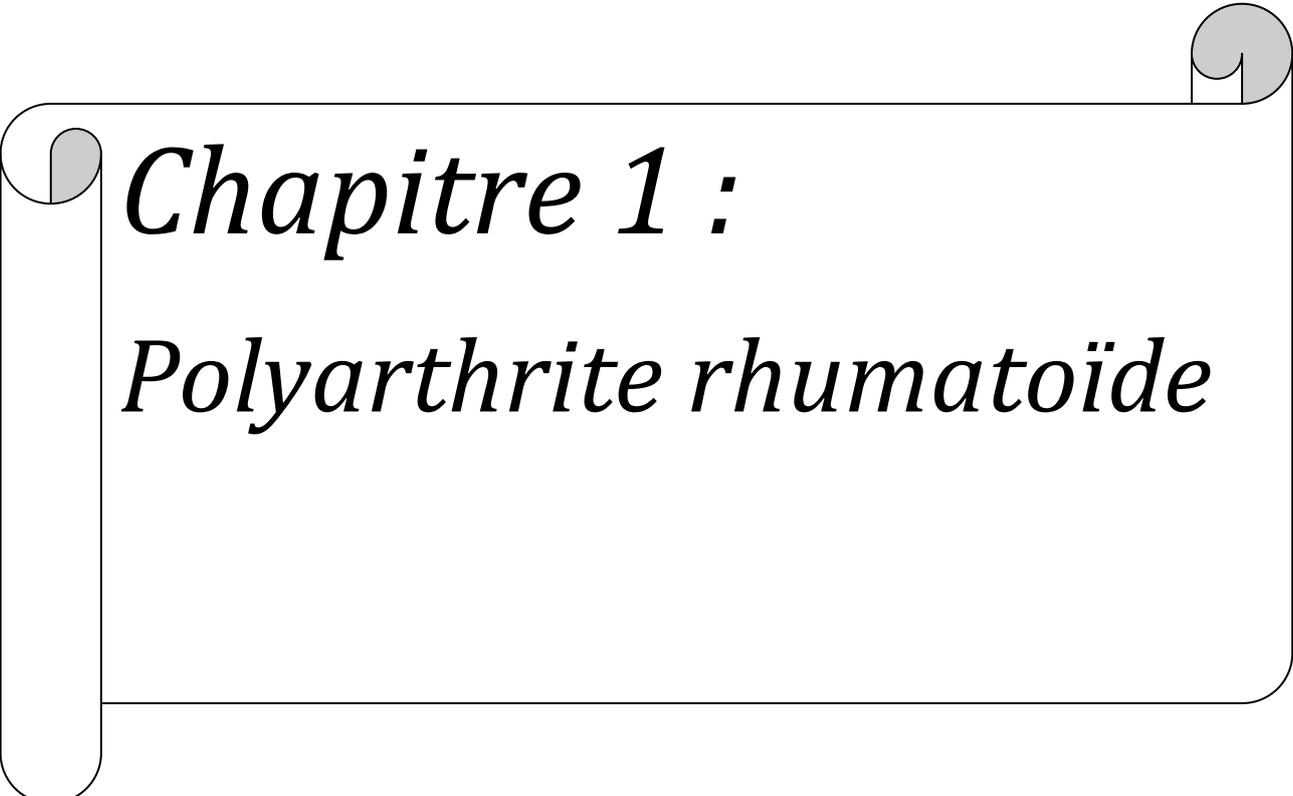
La meilleure connaissance de mécanismes immunopathologiques a permis le développement de nouveaux traitements ciblés comme les anti-TNF α , les anti-IL1 et les anti-IL6.

Le tocilizumab (ACTEMRA®) un anticorps monoclonal IgG humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 a montré son efficacité dans le traitement de la PR soit en bithérapie (en association avec le methotrexate) ou en monothérapie.

Mais comme toute autre molécule, il présente des effets indésirables qui sont parfois graves, ce qui confus le clinicien pour le choix de la molécule la plus adapté au patient.

Pour cela on a réalisé une étude rétrospective incluant tous les patients atteints d'une PR traités au niveau du service physique et de réadaptation CHU Frantz-Fanon – BLIDA-, et qui ont bénéficié de plus de 25 cures d'ACTEMRA pour estimer réellement l'efficacité du traitement.

Dans ce présent travail, on vise dans un premier temps à montrer les bénéfices cliniques thérapeutiques de tocilizumab chez ces patients, puis dans un second temps à étudier la toxicité de TCZ et donc évaluer sa tolérance.



Chapitre 1 :

Polyarthrite rhumatoïde

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

1. Épidémiologie:

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, sa prévalence est estimée entre 0,5 et 1% de la population générale, avec une baisse apparente du nord au sud et de zones urbaines aux zones rurales [1], cette prévalence varie en fonction des pays et des ethnies. Ainsi, en Europe et en Amérique du nord une prévalence de 0,5 à 1% a été relevée, tandis qu'en Asie elle varie de 0,3 à 0,8%. En Afrique de sud, pour certaines ethnies africaines la prévalence est nettement plus forte elle atteint 3,3% de la population et celle-ci est particulièrement retrouvée dans les zones urbaines [2].

En Algérie, une étude prospective réalisée à Barika wilaya de Batna rapporte une prévalence de 0,13% (0,25% chez les femmes, 0,02% chez les hommes). Cette prévalence a été estimée à 0,15% de la population Algérienne [3].

2. Définition:

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, d'origine auto-immune qui évolue par poussées, caractérisé par l'inflammation de la synoviale. La synoviale est une membrane qui tapisse l'articulation, elle sécrète un liquide articulaire qui a pour rôle la lubrification de l'articulation, en cas de PR, ce liquide synovial augmente et s'accumule dans l'articulation, par conséquent ce dernier va se gonfler et provoquer des douleurs [4]. La PR est également une maladie systémique, car elle peut toucher d'autres organes, et entraîne des manifestations extra-articulaires.

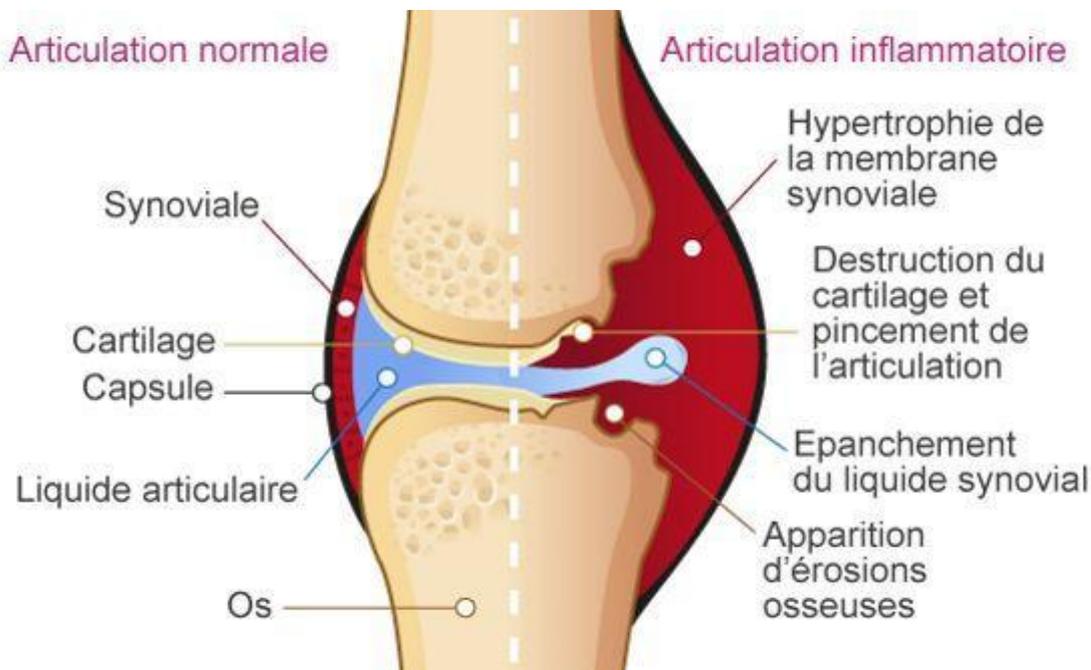


Figure 1: Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et une articulation chez un sujet atteint de PR [5].

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

3. Etiologie de la polyarthrite rhumatoïde:

La PR est une affection auto-immune plurifactorielle, dont l'origine exacte reste encore inconnue, un ensemble de facteurs semblent intervenir dans le déclenchement de la maladie :

3.1 Facteurs génétiques :

La polyarthrite rhumatoïde n'est pas héréditaire, mais il existe une prédisposition génétique au développement de la PR, ce terrain génétique n'interviendrait qu'à hauteur de 30% parmi les éléments expliquant la survenue de la maladie, le taux de concordance varie de 15 à 30% pour les jumeaux monozygotes et de 5 à 10% pour les jumeaux dizygotes [6].

Différents gènes peuvent intervenir dans la susceptibilité de la maladie, le plus connu est le gène codant pour le système HLA, près de 90% des patients atteints de PR sont porteurs de certains sous groupe des antigènes HLA DR4 (60%) ou HLA DR1 (30%) [7].

Ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA) située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, également appelée "épitope partagé", pourrait être responsable de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T.

Les allèles HLA DRB1*04 (DR4) et DRB1*01 (DR1) ont également une relation étroite avec la sévérité de la maladie. L'allèle HLA DRB1*04 est constamment retrouvé dans les PR agressives, avec des dégradations ostéo-articulaires plus précoces et plus importantes. Le nombre d'allèles à risque dans le génotype du patient est corrélé avec la sévérité de la PR [8].

D'autres gènes sont incriminés dans la prédisposition à la PR, citons les gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur du lymphocyte T, les gènes des immunoglobulines, les gènes codant pour des séquences régulatrices du TNF- α et des gènes du système de l'apoptose [6].

3.2 Facteurs environnementaux :

Les différences dans la prévalence de la PR en fonction de l'origine géographique ou ethnique fait penser à l'influence des facteurs environnementaux sur le déclenchement de la maladie, plusieurs facteurs sont incriminés à savoir l'alimentation, le traitement hormonal, l'allaitement et certains agents infectieux mais parmi ces différents facteurs, seul l'implication du tabac qui a été confirmée [9].

➤ Le tabagisme :

De nombreuses études ont montré que le risque d'avoir une PR est plus élevé chez les fumeurs, et chez les ex-fumeurs même après 20 ans d'arrêt, ce risque est proportionnel à la durée et à la quantité de tabac consommée. Ainsi il a été démontré que les fumeurs porteurs des allèles HLA DRB1 sont plus susceptibles d'être exposés à la maladie [10].

Le tabac augmente l'expression de la PAD dans les cellules du LBA et de la muqueuse pulmonaire, la PAD est responsable de la citrullination des protéines synoviales et donc la production d'anticorps anti peptides citrullinés (anti-CCP) [11].

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

➤ Les agents infectieux :

Plusieurs agents infectieux, bactériens ou viraux ont été incriminés dans le déclenchement de la PR à savoir le parovirus B19, le virus de la rubéole, le cytomégalovirus. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer l'implication de ces agents, les résultats les plus intéressants concernent le virus d'Epstein-Barr (EBV), en effet il y'a une homologie de séquences entre une glycoprotéine gp110 d'EBV et l'épitope partagé des molécules HLA DR1 et HLA DR4, ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une réponse immune inadaptés vis-à-vis d'EBV [6].

3.3 Facteurs hormonaux :

La polyarthrite rhumatoïde a une prédominance féminine, et elle survient le plus souvent en période ménopausique, on note aussi une fréquence faible pendant la grossesse avec une poussée de la maladie au décours de l'accouchement, des études ont montrés qu'un taux bas d'œstrogènes est en faveur de l'apparition de la PR [12].

La carence en œstrogènes, par un effet direct sur les ostéoblastes va activer le métabolisme osseux et augmenter la production local des cytokines, et par un effet indirect elle va entraîner la sécrétion des il6 et favorise la survenue d'une athérosclérose en provoquant des désordres inflammatoire sur la paroi artérielle. Ainsi, de nombreuses études ont pu révéler l'effet bénéfique de la contraception oral sur le retard de l'apparition de la PR [13].

3.4 Facteurs psychologiques :

Il n'existe pas un terrain psychologique spécifique facilitant l'apparition de la maladie, cependant, l'implication de ces facteurs est suggérée par la survenue de la PR après un événement de vie traumatisant (un accident de circulation, un deuil brutal, un divorce...), ce traumatisme émotionnel peut induire la sécrétion par le cerveau de médiateurs solubles qui vont agir sur l'axe hypothalamohypophysio-surrénalien et provoquant des perturbations immunitaires [14].

4. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde:

La PR se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale, cette dernière va sécréter une quantité trop importante de liquide articulaire, ce liquide s'accumule dans l'articulation qui gonfle et devient douloureuse, ayant pour origine une multiplication anormale des cellules entraînant un épaississement de la membrane synoviale (le pannus synovial).

La PR est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde [15]:

4.1 Phase d'initiation :

Le premier événement à l'origine de la synovite serait une réponse inflammatoire « non spécifique » à un stimulus encore non identifié. Les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes sont attirés dans la membrane synoviale par des chimiokines. Cette accumulation cellulaire conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF- α et l'IL-6. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR demeurent inconnus. Des

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) pourraient être incriminés, ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus [16].

4.2 Phase de recrutement et inflammation :

Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1) situé sur sa membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé (HLA- Antigène LT) serait alors l'initiateur de la pathogénie de la PR. Cette activation est ensuite amplifiée par les lymphocytes T CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 2 (IL2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire et active les lymphocytes B en plasmocytes. Les lymphocytes B participent ainsi à la présentation antigénique, à l'interactivation des lymphocytes T, à la production d'autoanticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA); et à la production de cytokines inflammatoires [17].

Il existe dans la synoviale rhumatoïde un déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoire (TNF- α , IL-1, IL-6) au détriment des cytokines dites «anti-inflammatoire » et de leurs antagonistes naturels, les cytokines pro-inflammatoire ont un rôle local (destruction du cartilage et de l'os) et systémique (fièvre, asthénie, voire amaigrissement) [18].

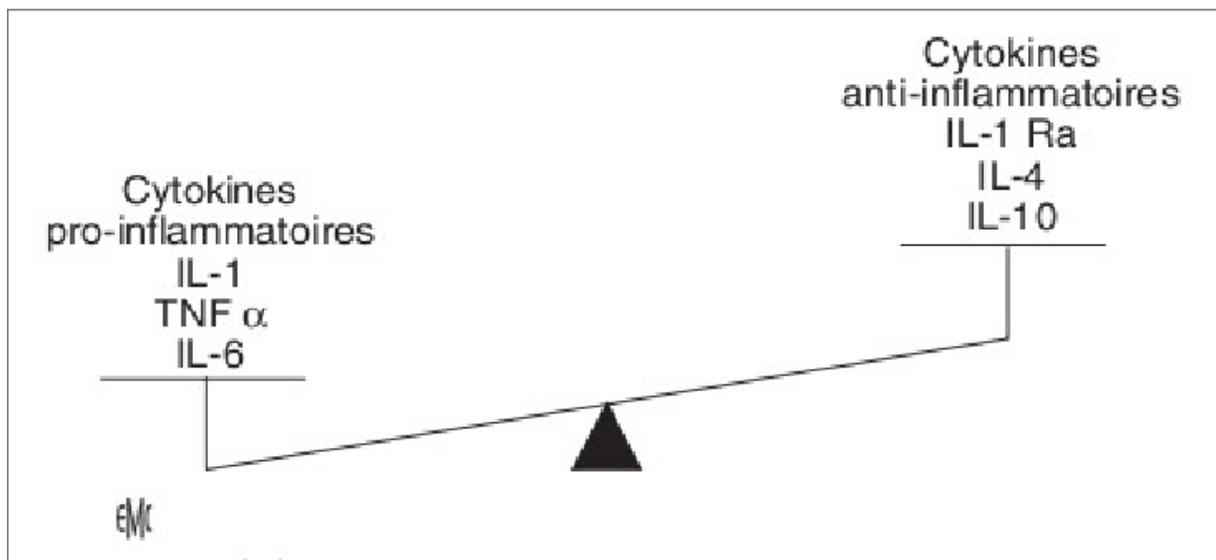


Figure 2: Déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoire et les cytokines anti-inflammatoire dans la synoviale rhumatoïde [18].

4.3 Phase de destruction articulaire :

La destruction du cartilage et l'érosion osseuse, caractéristiques de la PR sont dues à une attaque du cartilage par les MMPs sécrétés par les synoviocytes sous l'action de TNF- α , de l'IL6 et de l'IL17 qui détruisent le cartilage, et à un déséquilibre de la balance du remodelage osseux.

Ainsi l'activation des ostéoclastes sous l'action du « macrophage colonystimulating factor » (M-CSF) et l'activation de RANK (ReceptorActivator of Nuclear Factor Kappa-B) conduit à une érosion osseuse [19].

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

5. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde:

Un diagnostic précoce est indispensable, car dans la phase initial de la maladie l'inflammation est réversible et les traitements sont plus efficace et permettront la limitation des symptômes ainsi de prévenir les déformations articulaires.

Cependant, ce diagnostic est délicat car la PR présente de nombreuses similitudes avec d'autres rhumatismes inflammatoires, ce qui rend le diagnostic différentiel difficile, en outre, la PR est une maladie très hétérogène, elle diffère dans sa présentation et son évolution d'un patient à l'autre [9]. des critères de classification avaient été définis en 1987 par l'American college of rheumatology ACR, qui repose essentiellement sur des données radiologiques et cliniques mais par le manque de sensibilité de ces critères étant donné qu'ils utilisent que le FR comme marqueur biologique, des nouveaux critères ont été élaborés en 2010 par l'ACR et l'EULAR qui permettent d'avoir un diagnostic précoce de la maladie [20].

Tableau 1: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR [21].

domaines	items	score
Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2 à 10 grosses articulations	1
	1 à 3 petites articulations	2
	4 à 10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux	3
Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
Durée d'évolution	<6 semaines	0
	≥6 semaines	1

Un score ≥ 6 est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR.

5.1 Aspects cliniques de la PR :

La PR se caractérise par 2 phases cliniques, une phase débutante qui peut perdurer de quelques mois à plusieurs années, et une phase d'état qui se manifeste par des atteintes articulaires et extra articulaires.

➤ La phase débutante (initiale) :

La clinique de cette phase varie selon les individus, on a ci-dessous les principaux modes de début d'une PR par ordre de fréquence :

- Oligoarthrite distale.....70%

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

- Polyarthrite aigue fébrile.....20%
- Atteinte rhizomélique.....5%
- Rhumatisme intermittent.....rare
- Monoarthrite.....rare
- Signes extra-articulaires.....rares
- Début biologique pur ?

Les signes sont donc fluctuants, il s'agit généralement d'arthralgies de rythme inflammatoire, ces douleurs sont associées d'un enraidissement articulaire qui cède dans la journée après un dérouillage matinal, et qui réapparaissent la nuit entraînant des réveils nocturnes, l'atteinte s'étend et devient bilatérale et symétrique les douleurs siègent aux métacarpo-phalangiennes (MCP) et aux inter-phalangiennes proximales (IPP) des mains, ainsi aux métatarso-phalangiennes (MTP) des pieds. Notons qu'au début de la maladie aucune déformation articulaire n'existe.

Des atteintes tendineuses peuvent se manifester à ce stade, les ténosynovites sont l'inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale, ils sont très évocatrice du diagnostic de la PR. Dans 20% des cas, la PR débute comme une polyarthrite aigue fébrile évoquant un état infectieux ce qui complique le diagnostic différentiel [22].

➤ **La phase d'état :**

Cette phase s'installe progressivement. Elle comporte souvent des déformations articulaires caractéristiques. Cependant 30% des patients à ce stade ne présentent aucune déformation articulaire ni anomalie radiographique. Ces atteintes peuvent également être associées à des manifestations tendineuses et ou extra-articulaires.

Atteintes articulaires :

L'atteinte des mains : la plus caractéristique de la PR, est souvent inaugurale. Les déformations les plus spécifiques sont :

- la déviation cubitale des doigts en "coup de vent" (Figure 4);
- la déformation en "col de cygne" ;
- la déformation en "boutonnière" ;
- la déformation "en maillet" ou "en marteau" ;
- l'atteinte du pouce, particulièrement fréquente et invalidante, prenant l'aspect classique de pouce en "Z" (atteinte MCP).

L'atteinte des poignets : précoce, concerne l'articulation radio-cubitale inférieure, avec luxation de la styloïde cubitale (aspect en "touche de piano").

L'atteinte des pieds : est très invalidante et survient dans 90 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte MTP aboutissant à une déformation du pied (figure 3).

L'atteinte des hanches : engendre une coxite rhumatoïde et doit être systématiquement recherchée. Elle est présente chez environ 15 % des patients et affecte particulièrement le pronostic fonctionnel.

L'atteinte du rachis cervical : érosive, se manifeste au niveau de la charnière cervico-occipitale par une arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2)

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

et un risque d'impression basilaire. Elle peut engendrer une compression médullaire [23].



Figure 3:Atteinte du pied [24]



Figure 4:Déformation en 'coup de vent' [23]

Atteintes extra-articulaires :

Ces manifestations traduisent le caractère systémique de cette maladie, elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, dans le tableau ci-dessous les principaux atteintes extra-articulaires de la PR [2].

Tableau 2:Principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde [2].

Signes généraux	Asthénie, anorexie amaigrissement
tendons	Ténosynovites très fréquentes
Muscles	Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire Amyotrophie secondaire à une névrite Myosite Myopathie d'origine médicamenteuse
Nodules rhumatoïdes sous-cutanés	10 à 20%
Syndrome de Gougerot-Sjögren	25%
Poumons et plèvre	Pleurésie 2 à 4% Dilatation des bronches 10 à 20% Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5% Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1% Bronchiolite oblitérante Syndrome de Caplan-Colinet
Cœur et vaisseaux	Péricardite 2 à 10% Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4% Bloc auriculo-ventriculaire (rare) vascularite
Système nerveux	Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale Névrites ischémiques (vascularite) 1% Névrites sensitives distales Compression médullaire cervicale

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

Oeil	Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire 25% Sclérite 2 à 5% Episclérite 2 à 5%
Adénopathies	20 à 30%
Splénomégalie	6 à 7% Leuconeutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felry
Système hématopoïétique	Anémie quasi constante Hyperplaquettose.
amylose	Rénale de type AA 5%

5.2 Examens radiologiques :

Un examen radiographique doit être réalisé dès les premiers stades de la maladie, il s'agit d'un élément de pronostic et de suivi évolutif. Des clichés radiographiques des mains et des poignets, des pieds de face et de trois quarts, du thorax ainsi que de toute autre articulation symptomatique est pratiqué à la recherche de la synovite et de son potentiel destructeur (déméralisation, pincement articulaire). Une radiographie normale ne permet pas d'écarter le diagnostic surtout au stade précoce de la PR [25].

Actuellement de nouvelles techniques d'imagerie se développent pour améliorer le diagnostic, l'échographie et l'IRM semblent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter les synovites, et plus sensibles que la radiographie conventionnelle pour la détection des érosions. Cependant l'IRM reste moins accessible et plus coûteux[26].

5.3 Aspects biologiques :

5.3.1 Le syndrome inflammatoire :

Un syndrome inflammatoire non spécifique est observé chez 90% des patients atteints d'une PR, caractérisé par une augmentation de la VS et de CRP, toutefois l'absence de ces paramètres n'élimine pas le diagnostic, sur l'électrophorèse on peut observer une augmentation des α_2 globulines et parfois des gammaglobulines. L'hémogramme peut révéler une anémie modérée hyposidérémique (d'origine inflammatoire) ou une anémie hémolytique, et parfois une hyperleucocytose avec polynucléose ou une hyperthrombocytose[27].

5.3.2 Les auto-anticorps :

➤ Le facteur rhumatoïde :

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des immunoglobulines le plus souvent de type IgM, rarement IgG ou IgA, qui réagissent contre la fraction Fc des IgG. Le FR demeure absent chez environ 20% des patients atteints d'une PR. Dans ce cas, la PR est dite « séronégative » par opposition aux PR dite « séropositives » où les FR sont présents. L'apparition des FR est associée aux processus inflammatoires, donc leur détection n'est pas synonyme de PR elle permet juste d'aboutir au diagnostic. Cependant, leur présence à un taux significatif au stade initial de la maladie est un élément de mauvais pronostic [6].

La détection des FR se fait par des méthodes d'agglutination (test au latex, méthode de Waaler-Rose), et actuellement, deux méthodes recommandés par la HAS, la

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

néphélométrie et la technique ELISA qui semble plus performantes et plus sensibles [27].

➤ **Les anticorps anti-peptides citrullinés (ACCP) :**

Anciennement appelé anticorps anti-kératines et anti-périnuclières, ce sont des anticorps reconnaissant les peptides citrullinés telles la filagrine présente dans l'articulation rhumatoïde et dont le résidu arginine est transformé en citrulline[16]. Les ACCP sont dosés par une technique ELISA qui présente une sensibilité variable d'une étude à l'autre (de 41% à 68%), ils sont très spécifiques et ils peuvent être détectables des mois voir des années avant le début des symptômes de la maladie ce qui permet un diagnostic plus précoce, et une mise en place d'un traitement approprié. L'absence des ACCP n'élimine pas une PR, ainsi leur présence ne confirme pas le diagnostic [28].

6. Le traitement de la PR :

6.1 Traitements symptomatiques :

Ils ont pour but de soulager la douleur et de réduire l'inflammation, on trouve :

- Les antalgiques de palier 1 comme le paracétamol et les AINS, de palier 2 ou les antalgiques opiacés faibles tel le tramadol, cependant l'utilisation des antalgiques de palier 3 dans le cas d'une PR reste exceptionnellement.
- Les corticoïdes ou les anti-inflammatoires stéroïdiens : moins utilisés à cause de leurs effets indésirables.

6.2 Traitements de fond :

Ils visent à contrôler l'activité de la maladie et prévenir les destructions articulaires, ce traitement doit être instauré le plus tôt possible dès que le diagnostic est posé. On distingue les traitements de fond conventionnels ou DMARDs (disease-modifying anti-rheumaticdrugs), et les traitements de fond biologique ou biothérapie [29].

6.2.1 Les DMARDs :

- **Le Methotrexate (MTX):** est un antimétabolite, analogue de l'acide folique, il agit en inhibant dihydrofolate réductase, il est à la fois immunodépresseur et anti inflammatoire. Le MTX est le traitement de fond de première intention dans la PR, il est considéré actuellement comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec une biothérapie.
- **Le léflunomide et la sulfasalazine :** des études ont montré une efficacité comparable au MTX, ils sont généralement utilisé comme alternative en cas de contre indication au methotrexate.
- D'autres DMARDs qui sont rarement utilisés, en raison d'un rapport bénéfice/risque moindre tels que les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, la ciclosporine et d'autres [30].

Chapitre 1 : Polyarthrite rhumatoïde

6.2.2 Les biothérapies :

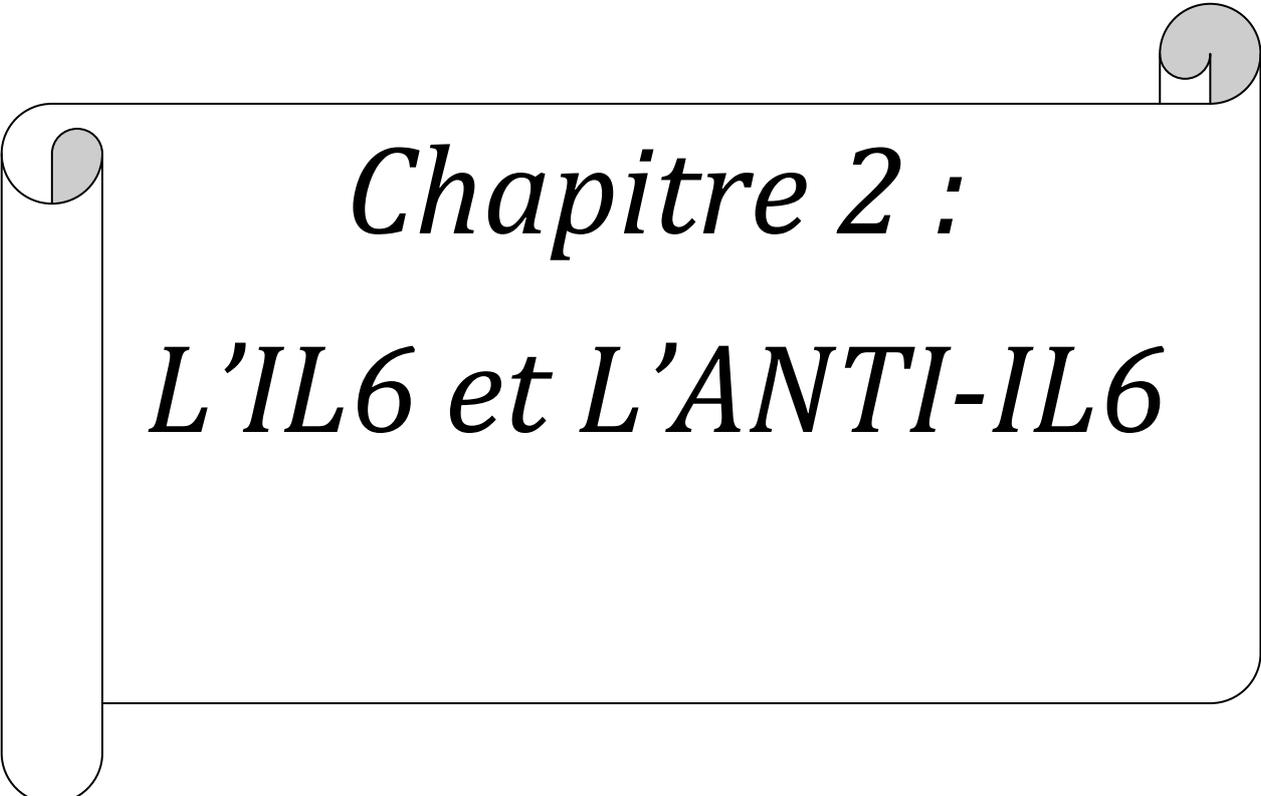
D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler plus précisément les médiateurs de l'inflammation à savoir les cytokines TNF α , l'IL1, et l'IL6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T [29].

Ils peuvent diminuer les défenses immunitaires de l'organisme, par conséquent, leur utilisation peut induire des infections graves, donc un bilan préalable est indispensable pour dépister une éventuelle infection notamment une tuberculose active ou latente.

- **Les anti-TNF α :** sont des cytokines pro-inflammatoire essentielles dans la PR, deux stratégies ont été développées pour l'inhiber : un anticorps monoclonal chimérique Infliximab (REMICADE®) ou un anticorps monoclonal totalement humanisé Adalimumab (HUMERA®), et un récepteur soluble du TNF α qui inhibe compétitivement la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface étanercept (ENBREL®).
- **Les anti-lymphocytes :** L'Abatacept (ORENCIA®) cible les lymphocytes T à travers les récepteurs CD80/CD8 et empêche ainsi leur activation. Le Rituximab (MABTHERA®) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible la molécule de surface CD20, présente sur les cellules B et entraînant leur lyse.
- **Les anti-interleukines :** antagoniste de récepteur à Il1 : Anakinra (KINERET®), ou à Il6 : Tocilizumab (ROACTEMRA®) et Sarilumab (KEVZARA®) [6], [25].

6.3 Traitements non médicamenteux :

- Rééducation ;
- Traitement chirurgicale ;
- Aide psychosociale [31].



Chapitre 2 :
L'IL6 et L'ANTI-IL6

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

I. L'Interleukine 6 :

1. Les Interleukines :

Les interleukines sont un type de cytokine naturellement produites par le système immunitaire pour stimuler autres cellules intervenant dans les réactions immunitaires, ce sont des substances protéiques (médiateurs) qui sont exprimé par les leucocytes [32], et pouvant être produit par de nombreuses autres cellules du corps, et assurant le bon fonctionnement de la réponse immunitaire.

Ils sont impliqués dans la différenciation et l'activation des cellules immunitaires, aussi dans la prolifération, la maturation, la migration et l'adhésion. Ils ont également des propriétés pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, par conséquent, la fonction principale de l'interleukine est de réguler la croissance, la différenciation et l'activation pendant l'inflammation et la réponse immunitaire. Les interleukines sont composées d'un grand groupe de protéines qui peuvent provoquer de nombreuses réactions dans les cellules et les tissus en se liant à des récepteurs de haute affinité à la surface cellulaire, donc ils ont à la fois des fonctions paracrines et autocrines [32].

2. Interleukine 6 (IL-6) :

L'interleukine-6 est une glycoprotéine de 26 kDa constituée de quatre chaînes α et qui comporte 212 acides aminés, son gène est situé sur le chromosome 7 humain (7p21) [33]. Il est aussi un pyrogène donc le responsable de la fièvre dans plusieurs maladies auto-immunes, infectieuses ou non infectieuses. L'IL-6 est ubiquitaire, il se trouve où il y a une inflammation, soit aiguë ou chronique, cela comprend également les situations telles que les brûlures, les traumatismes et les cancers[34].

Dans les années 1970, l'IL-6 a été identifié comme une protéine soluble produite par les cellules T qui stimule les cellules B à différencier en plasmocytes productrices d'anticorps ; en conséquence, elle a été connue sous la dénomination de facteur 2 de stimulation des cellules B (BSF-2) [35].

L'IL-6 est une cytokine pléiotropique produite par différents types de cellules, tels que les monocytes et les macrophages, les lymphocytes Th2 activés et les fibroblastes, aussi les mastocytes, les PNN, les éosinophiles, les fibroblastes, les chondrocytes. les facteurs principales qui induisent la production de l'IL-6 sont la présence d'un virus(HIV) et l'interleukine 1β , tandis que les seuls qui la produits naturellement sont les adipocytes, cependant les facteurs stimulants les moins importants sont : TNF- α , les interférons , les lipopoly-saccharides (LPS) et les infections virales [36].

Les membres de la famille d'IL-6 constituent le paradigme, présentent une pléiotropie et une redondance fonctionnelle. L'IL-6 stimule les cellules par de multiples voies, en utilisant les récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6 [37].

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

La surproduction de l'IL-6 contribue au développement de maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques. De fortes concentrations d'IL-6 sont aussi retrouvées dans le liquide synovial et le plasma de patients atteints de PR.

L'IL-6 peut agir de trois manières différentes, elle influence les mêmes cellules que celles qui vient de la sécréter c'est l'action autocrine, ou bien sur des cellules proches différentes de celles qu'elle a secrété (action paracrine), et sur des cellules éloignées par action dite endocrine[36].

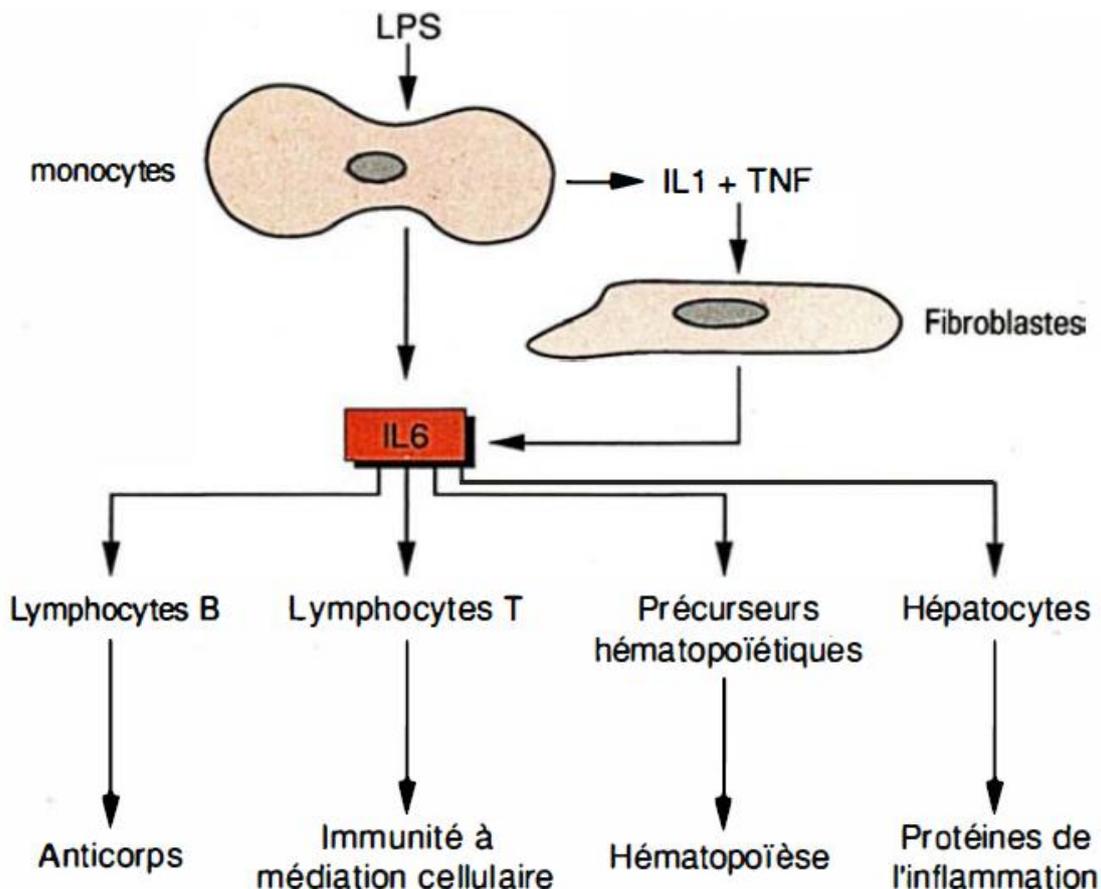


Figure 5: La Production et les cibles de l'IL-6 [38].

3. Le rôle de l'IL6 dans la PR :

Une dérégulation de la production d'IL-6 est retrouvée dans la PR. De par son action sur de multiples cibles cellulaires, l'implication de l'IL-6 a été démontrée dans les manifestations locales et aussi dans les manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde [36].

L'IL-6 peut agir localement sur les cellules endothéliales qui constituent les vaisseaux sanguins. Leur activation par l'IL-6 va induire la production de chémokines et de facteurs d'adhérence qui en retour vont faciliter le recrutement des leucocytes au site inflammatoire (Figure 6).

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

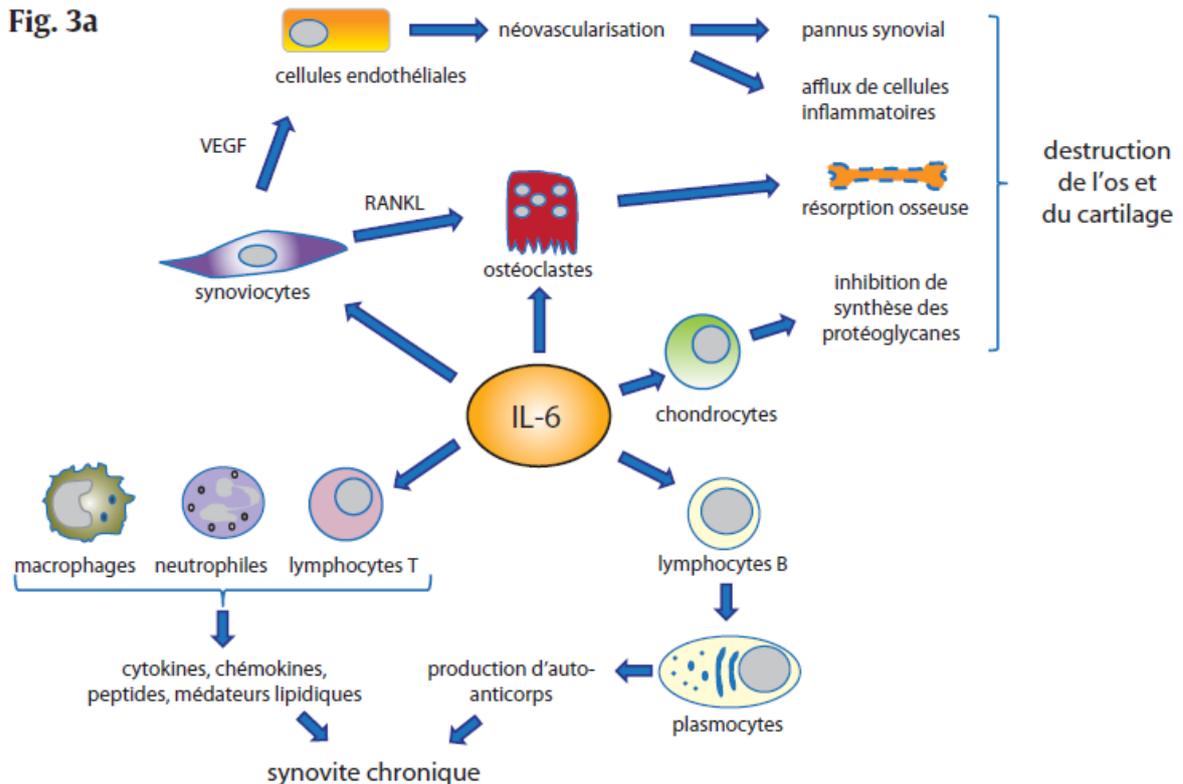


Figure 6: Effets locaux de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde. Au niveau local [39].

L'IL-6 exerce un effet pro-inflammatoire général. Elle induit la production des protéines de l'inflammation par l'hépatocyte. L'implication systémique de l'IL-6 dans la PR se manifeste principalement par son action sur les hépatocytes. Elle initie la réponse de la phase aiguë, en modifiant la synthèse des protéines de cette phase par les hépatocytes. L'IL-6 est connue par son influence sur l'attention et le sommeil. Ces troubles témoignent l'action de l'IL-6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et expliquent certaines manifestations cliniques observées lors des PR actives telle que la fièvre, la fatigue, la perte d'appétit et de poids. En ce sens, une corrélation a été retrouvée entre des taux élevés d'IL-6 et les paramètres d'activité de la PR [38]. (Figure 7).

L'IL-6 joue un rôle central dans l'inflammation. Elle est le principal inducteur de la synthèse des protéines de la phase aiguë qui se traduit par une modification des taux sériques de ces protéines. Leurs productions peuvent être augmentées : protéine C réactive (CRP), fibrinogène, ferritine, sérum amyloïde A (SAA), ou diminuées : transferrine, apolipoprotéine A1[40].

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

Fig. 3b

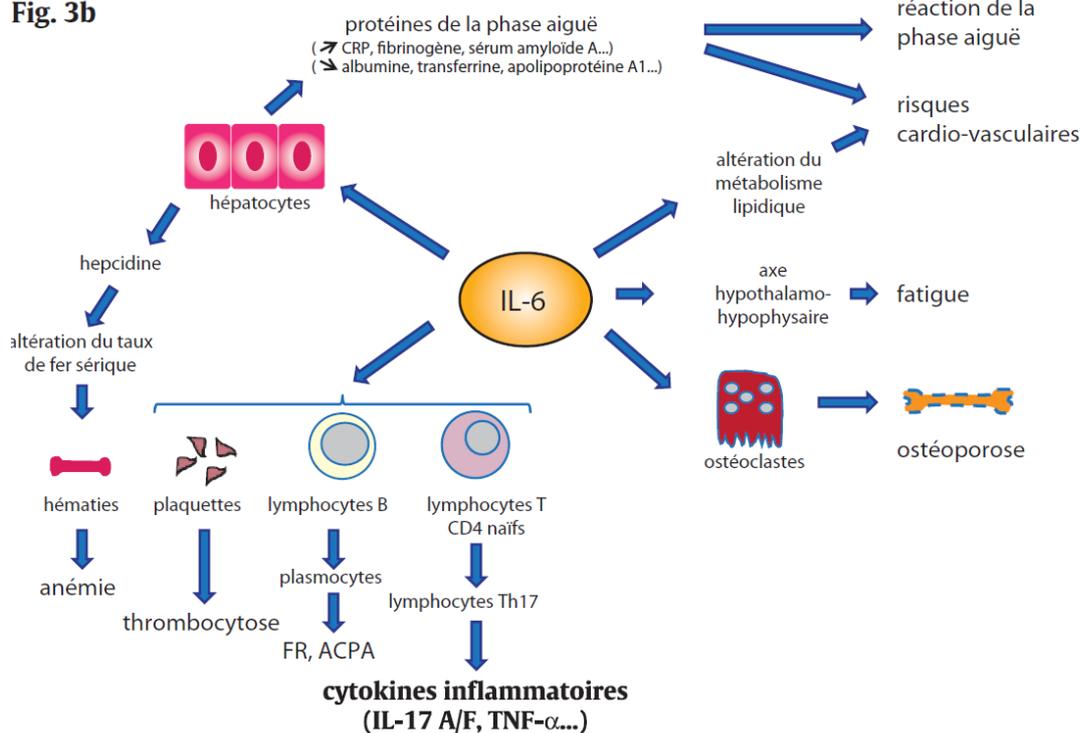


Figure 7: Les effets systémiques de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde [39]

L'IL-6 intervient dans la différenciation des ostéoclastes et l'activation des synoviocytes fibroblastiques, ce qui contribue à la formation du pannus synovial et aux dégradations de l'os et du cartilage[41].

L'IL-6 joue un rôle primordial dans la dégradation de l'os et du cartilage[42]. Le renouvellement et le maintien de la masse osseuse dépendent d'un équilibre entre la résorption osseuse par les ostéoclastes et la reconstruction par les ostéoblastes. La perte de cet équilibre peut alors se manifester par une ostéopétrose ou une ostéoporose. Il a été montré in vitro que l'IL-6 agit sur cet équilibre en faveur de la dégradation osseuse en induisant surtout la différenciation des ostéoclastes[43].

À côté de son action sur l'os, l'IL-6 agit aussi sur la qualité du cartilage en réduisant la production de collagène de type II par les chondrocytes. Elle agit également sur les fibroblastes synoviaux, induisant leur prolifération. L'IL-6 induit la production de chémokines par les cellules endothéliales, ce qui renforce l'infiltration de la synoviale par les leucocytes, et participe à la néoangiogenèse. Ces phénomènes sont nécessaires à la formation du pannus synovial dans la PR [43].

L'IL-6 est retrouvée abondamment dans le liquide synovial et le sérum de patients atteints de la PR. La source majeure d'IL-6 dans l'articulation semble être les synoviocytes fibroblastiques, elle est également produite par les macrophages activés et les lymphocytes.

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

L'implication de l'IL-6 dans les manifestations immunologiques de la PR est caractérisée en premier lieu par son action sur les lymphocytes B. Ces cellules jouent un rôle important dans la PR, comme le démontre le bénéfice clinique apporté par leur déplétion [40].

L'IL-6 favorise aussi directement la prolifération et de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps, ce qui peut mener à des hypergammaglobulinémies et la production d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (IgM ou IgGanti-IgG) ou des anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) dans le sérum et les articulations. Ces auto-anticorps sont des marqueurs pouvant être retrouvés très tôt, bien avant les premiers signes cliniques de la maladie[44].

Quand l'IL-6 est surproduit peut également contribuer aux anémies fréquemment chez les patients débutantes.

Donc l'IL-6 est un facteur de différenciation des Systèmes lymphatiques B et T. Elle est pyrogène et stimule la production des protéines de l'inflammation, dans des situations où elle devient dosable dans les liquides biologiques : c'est donc un facteur endocrine. L'IL-6 stimule la croissance des plasmocytomes, elle pourrait intervenir comme un facteur de croissance pour certains cancers[45].

4. Développement d'un traitement ciblé/ IL-6R et non IL-6 :

L'IL-6 est impliquée dans diverses pathologies auto-immunes, ce qui lui fait une cible thérapeutique intéressante. Le blocage du récepteur de l'IL-6 par des anticorps inhibe la différenciation ostéoclastique et l'érosion osseuse[46].

Les stratégies de blocage de l'IL-6 ont tout d'abord été développées en ciblant directement la cytokine avec des anticorps monoclonaux (AcM). Cette approche par des AcM anti-IL-6 s'est révélée infructueuse dans les essais cliniques chez l'homme. En effet, les AcM forment des complexes immuns avec l'IL-6, ce qui augmente la demi-vie de la cytokine et conduit à son accumulation dans la circulation [46].

Une autre stratégie a été menée en ciblant le récepteur de la cytokine. Pour cela, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R α a été généré (Tocilizumab).

Le TCZ est capable de bloquer l'action de l'IL-6 en limitant l'accès de la cytokine à ses récepteurs.

A l'heure actuelle, les essais cliniques ont démontré que le ciblage de l'IL-6 par le tocilizumab était une stratégie prometteuse, avec un rapport bénéfice/risque similaire à celui observé avec les anti-TNF- α .

II. L'anti-Interleukine 6

1. Le tocilizumab(TCZ) :

Le tocilizumab (TCZ) est le premier anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL6. En plus de son indication dans la PR, il est également utilisé au Japon dans le traitement de l'Arthrite juvénile idiopathique systémique (sJIA), et l'Arthrite juvénile idiopathique poly

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

articulaire (pJIA) avec des résultats très prometteurs[47]. Le TCZ est connu sous le nom commercial RoActemra® en Europe et Actemra® hors Europe.

2. Modalité de prescription et de délivrance :

Actemra® appartient à la liste I de substance toxique. C'est un médicament à usage hospitalier, sa prescription est réservée aux spécialistes en médecine interne et en rhumatologie.

ACTEMRA® se présente sous forme de solution à diluée pour perfusion intraveineuse (IV) à 20mg/ml, il existe aussi sous une nouvelle forme galénique en solution pour injection sous-cutané (SC) en seringue pré-remplie à 162 mg de tocilizumab (162mg/0,9ml). Cette forme n'a pas l'AMM dans la population pédiatrique contrairement à la forme intraveineuse [48].

Ce médicament nécessite une surveillance des paramètres biologiques pendant le traitement.

3. Structure et mode d'action :

Le TCZ est un Ac monoclonal humanisé de la famille IgG1 produit par la technique d'ADN recombinant dans les cellules d'ovaires de hamster chinois(CHO) [49]. Le tocilizumab possède une structure polypeptidique de type H2L2 comprenant deux chaînes lourdes (H) identiques liées par des ponts sulfuriques à deux chaînes légères (L) identiques. Les chaînes oligosaccharides facilitent la fixation et le transport des anticorps sur ses cibles [50].

Le TCZ reconnue par son action immunosuppressive dans la polyarthrite rhumatoïde, il se lie de manière spécifique aussi bien aux récepteurs solubles qu'aux récepteurs membranaires d'IL6 (sIL-6R et mIL-6R). Il va bloquer la fixation de la cytokine sur ses récepteurs et donc l'empêcher d'agir [51]. Ce blocage réduit l'attaque de système immunitaire sur les tissus normaux (sains) et donc contribue à réduire la douleur, la fatigue, l'inflammation articulaire et les autres symptômes de la PR.

4. Indications et place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde :

Actemra® est indiqué dans le traitement de la PR en association avec la méthotrexate (MTX) pour réduire les symptômes et les signes actifs modérés à sévères chez les patients adultes après une réponse inadéquate ou une intolérance à un précédent traitement, par un ou plusieurs traitements de fond classiques (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du TNF α . Et chez les patients adultes qui n'ont pas bénéficié précédemment d'un traitement par MTX [52].

Actemra® peut être administré en monothérapie dans le cas où la poursuite du traitement par MTX n'est pas appropriée ou lorsque il y'a une intolérance au MTX [52].

La forme sous-cutanée est moins indiquée dans la PR que la forme intraveineuse.

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

5. Posologie et le mode d'emploi :

➤ Voie intra veineuse (IV) :

Chez un adulte, la dose d'Actemra® recommandée est de 8mg / kg de poids corporel avec une augmentation en fonction de la réponse au traitement, elle est administrée en une fois toutes les quatre semaines [53]. La dose ne doit pas être inférieure à 480 mg, une dose maximale de 800mg ne doit pas être dépassée pour les patients ayant un poids supérieur à 100Kg.

Les posologies supérieures à 1,2g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans et pour les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique, aucune étude n'est faite pour ces patients.

L'adaptation de la posologie en cas d'anomalie biologique (patients avec transaminases augmentées, neutrophiles ou thrombocytes abaissés) est nécessaire par la diminution de la posologie de 8mg/kg à 4mg /Kg ou l'interruption de traitement jusqu'à la normalisation de ces paramètres [50].

➤ Voie sous-cutané (SC) :

Actemra® est administré aussi par voie sous cutané en alternant les sites d'injections. Chez un patient adulte la dose initiale recommandée est 162mg administré une fois toutes les deux semaines et en fonction de la réponse clinique la posologie peut passer à une fois par semaine. Les patients dont le poids est supérieur à 100kg doivent recevoir le traitement toutes les semaines[54].

Les patients qui passent de la forme intraveineuse d'Actemra® à la forme sous-cutanée doivent recevoir la première dose sous-cutanée au moment de la prochaine dose intraveineuse prévue, sous le contrôle d'un professionnel de santé qualifié.

Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient à être traité par voie sous-cutanée à domicile et l'informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé s'il présente des symptômes d'une réaction allergique avant l'administration de la dose suivante.

La préparation sous-cutanée d'Actemra n'est pas donnée pour une administration intraveineuse et vice-versa.

6. Effets indésirables et contre-indication :

Comme toute autre médication, le TCZ présente des effets indésirables, Ces effets peuvent être légers, graves, permanents ou temporaires.

Les effets indésirables ont été classés par fréquence et type d'organe et répartis entre les catégories suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents (1/100 à 1/10) ; occasionnelles (1/1000 à 1/100) et qui pourraient apparaître dans les 3 mois suivant la dernière administration d'Actemra® [55].

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

Tableau 3: Liste des effets indésirables survenus chez les patients sous Actemra® reparties selon leur fréquence d'apparition [55]

La fréquence	Effets indésirables
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none">– Poussé hypertensive– Infection des voies respiratoire supérieure– Hypercholestérolémie– Céphale
fréquent	<ul style="list-style-type: none">– Pneumonie, cellulite, vertige, fatigue– Leucopénie, neutropénie, conjonctivite– Zona, ulcération buccal, gastrite– Augmentation de transaminase– Herpès labial prise de poids– Réaction au site d'injection, maux de tête
occasionnelle	<ul style="list-style-type: none">– Diverticulite, perforation digestive– augmentation de bilirubine, calcul rénal– augmentation de triglycérides dans le sang– urticaire

Actemra® présente aussi un risque d'étourdissement [56], il est recommandé de ne pas conduire jusqu'à la disparition de l'effet.

- Ce médicament est contre indiqué dans le cas:
 - D'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients conformément à la composition de la préparation ;
 - La présence d'infections sévères ou active[57].

7. Grossesse allaitement et fécondité :

➤ **Grossesse :**

Il n'existe pas des données suffisantes concernant l'utilisation d'Actemra® chez la femme enceinte et allaitante. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si le médecin traitant considère qu'il est absolument indispensable d'y avoir recours [58].

➤ **Fécondité :**

Pendant le traitement et au cours des 3 mois qui suivent son arrêt, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace[56].

8. Pharmacologie clinique du TCZ :

8.1 Effets pharmacodynamiques :

Au cours des études cliniques sur TCZ, une diminution rapide de la CRP, la vitesse de sédimentation, et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente la disponibilité du fer [59].

8.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Les paramètres pharmacocinétiques sont caractérisés par une élimination non linéaire qui résulte de l'association d'une élimination et d'une clairance linéaire.

L'élément non linéaire de l'élimination du tocilizumab provoque une exposition augmentée au médicament qui est plus proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques d'Actemra ne varient pas avec le temps [55].

La demi-vie de tocilizumab ($t_{1/2}$) est dépendante de la concentration, elle varie selon la concentration sérique du médicament et la clairance. Les analyses pharmacocinétiques n'indiquent aucun lien entre la présence d'anticorps anti-médicament et la clairance apparente [55].

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à la base des données rassemblant des patients ayant la PR et traités par TCZ, suivant un schéma d'administration spécifique pendant 24 mois et d'après cette expérience les résultats suivants ont été déduits:

- la pharmacocinétique du tocilizumab était influencée par le poids corporel, après son administration par voie intraveineuse à une dose calculée en mg/kg de poids corporel.
- Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde l'élimination du tocilizumab est bi-phasique après l'administration par voie IV [55], et à l'état d'équilibre le volume de distribution est de 6,4 L [50].
- La clairance du tocilizumab comprend une part linéaire et une part non linéaire quand le tocilizumab est à des faibles concentrations la clairance non linéaire joue un rôle important, mais une fois la voie de la part non linéaire est saturée, c'est la clairance linéaire qui s'impose [9].
- la demi-vie ($t_{1/2}$) de tocilizumab est d'une durée maximale de 11 jours pour la dose de 4 mg/kg et d'une durée maximale de 13 jours pour la dose de 8 mg/kg [48].
- La biodisponibilité du TCZ administré par voie IV est estimée à d'environ 100%.
- Pour l'administration sous-cutanée aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la $t_{1/2}$ pour la dose de 162 mg x1/semaine était d'une durée maximale de 13 jours. La biodisponibilité estimée du tocilizumab administré par voie SC est d'environ 80% [48].
- L'AUC et la C_{max} de la voie intraveineuse étaient supérieures par rapport à celles obtenues par la voie SC, tandis que le T_{max} obtenu après une administration par la voie IV est plus court que celui obtenu par voie SC [48].
- Les analyses pharmacocinétiques déterminent que le sexe, l'âge et l'origine ethnique n'ont pas un impact sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab [50].

9. Bilan pré-thérapeutique :

La réalisation d'un bilan pré-thérapeutique est nécessaire avant instauration du traitement par TCZ. Ce bilan vise à rechercher les précautions d'emploi et les contre indications pour protéger le patient.

Parmi les principales précautions d'emploi d'Actemra® on a :

- **Les infections:** des infections sévères et certains cas fatales ont été observés chez les patients ayant reçu des substances immunosuppressives (dont le TCZ fait partie). Actemra® ne devra pas être administré à des patients qui présentent une infection active. Chez les patients avec des infections récidivantes ou chroniques ou chez ceux souffrant d'une maladie qui favorise la survenue d'une infection comme le diabète ou le diverticulite, la prudence est mise lors du traitement. Une surveillance du traitement, destiné à reconnaître à temps une infection sévère est recommandée, car les signes et les symptômes d'une inflammation aigüe peuvent être peu marqués [57].
- **L'immunosuppression:** la réponse humorale peut être perturbée sous traitement par Actemra®
- **Tuberculose :** avant le début d'un traitement par Actemra®, un bilan à la recherche d'une infection latente par la tuberculose doit être effectué. Les patients avec une tuberculose latente devraient recevoir un traitement antimycobactérien avant l'instauration du traitement, la surveillance étroite doit être effectuée à la recherche des signes et symptômes de cette infection (toux persistante et fébricule, perte de poids / amaigrissement), même si un résultat négatif a été obtenu avant l'instauration du traitement [57].
- **Réaction d'hypersensibilité :** des réactions de type hypersensibilité sévère y compris anaphylaxie, parfois fatale ont été observées chez les patients ayant reçu Actemra®[55][52].
- **Hépatopathie active et insuffisance hépatique:** une augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) peut survenir pendant le traitement par Actemra®, notamment en association avec la métotrécate, pour cette raison la prudence lors de traitement est de rigueur chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou en cas d'une hépatopathie active [52].
D'autres paramètres de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être effectués en fonction de l'état clinique du patient [57].
- **Réactivation d'hépatite B :** de rares cas de réactivation d'une hépatite B ont été observés lors de l'utilisation du traitement immunosuppresseur dans la PR [57].
- **Vaccination:** les vaccins atténués même que les vaccins vivants ne devraient pas être administrés en même temps qu'Actemra®, car on ne dispose d'aucun donnée clinique sur la sécurité de telles associations. L'intervalle temporel entre un vaccin vivant et l'instauration d'un traitement par Actemra® doit correspondre aux directives actuelles de vaccination relative aux principes actifs immunosuppresseurs [55].
- **complication d'une diverticulite :** des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été peu fréquemment rapportées chez les patients traités

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

par Actemra®. le tocilizumab doit donc être utiliser avec précautions chez les patients présentant un ulcère gastro-intestinal ou une diverticulite ou un antécédent correspondant [57].

- **Risque cardiovasculaire :** le risque de survenue de maladies cardiovasculaires est augmenté chez les patients atteints de la PR, notamment les patients présentant des facteurs de risque tel que la dyslipidémie ; l'hypertension artérielle ; le diabète sucré, une surveillance étroite (mesure de la pression sanguine, ECG) est donc juger nécessaire [57].
- **Affections malignes :** Les patients atteints de la PR présentent un risque élevé de développer certaines affections malignes [55].
- **Paramètres du métabolisme des lipides :** une élévation des paramètres du métabolisme des lipides était observée, par conséquent une détermination des paramètres lipidiques doit être effectuée [52].
- **Anomalies hématologiques :** Des diminutions du nombre de plaquettes et de neutrophiles ont été observé sous traitement par 8mg /Kg de tocilizumab en association avec DMARD usuelles [52].

Parmi les principaux examens supplémentaires à demander régulièrement en 1ère intention on a :

- Bilan biologique (Vitesse de sédimentation à 1heure, Protéine C réactive (CRP), FNS...) ;
- Bilan d'imagerie pour rechercher érosion ou pincement articulation (Radiographie de toute articulation...) ;
- Bilan hépatique (transaminases, bilirubine)
- Bilan lipidique (LDL-cholestérol, triglycéride, HDL-cholestérol, cholestérol total) ;
- Une recherche de tuberculose (Radiographie du thorax) ;
- Les sérologies des hépatites C et B, la sérologie VIH.

10. Suivi thérapeutique :

Le suivi thérapeutique des patients traités par tocilizumab est un suivi biologique et clinique, il vise à évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance de TCZ, un rythme mensuel de la perfusion intraveineuse(IV) a permis un suivi clinique régulier du traitement.

Il est nécessaire de surveiller la possibilité de réactions à la perfusion à court terme. L'évaluation de la réponse thérapeutique est réalisée par le suivi clinique, ce dernier consiste notamment dans le but de déterminer la valeur du DAS 28 à dénombrer et identifier les articulations douloureuses et les synovites selon les critères de l'EULAR, si la diminution du DAS 28 est inférieure à 0,6 à la 12 semaine ou n'a pas atteint un objectif adapté à son état initial et à la sévérité de la maladie à 6 mois il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement

Pour faire une évaluation de l'efficacité, le moment le plus adéquat est compris entre le 3ème et le 6ème mois.

Chapitre 2 : L'IL6 et l'anti-IL6

Le suivi radiographique des pieds et des mains (structurel) est conseillé annuellement, il conviendra d'être une alerte aux infections viral ou bactérienne ,ou les symptômes qui évoque de néoplasie, ou une hémopathie [60].

Dans le but de surveiller l'événement inattendu, le suivi de la tolérance se fera à l'occasion de chaque perfusion.

Souvent, la majorité des effets secondaires apparaître dans les 12 premiers mois d'utilisation de TCZ.

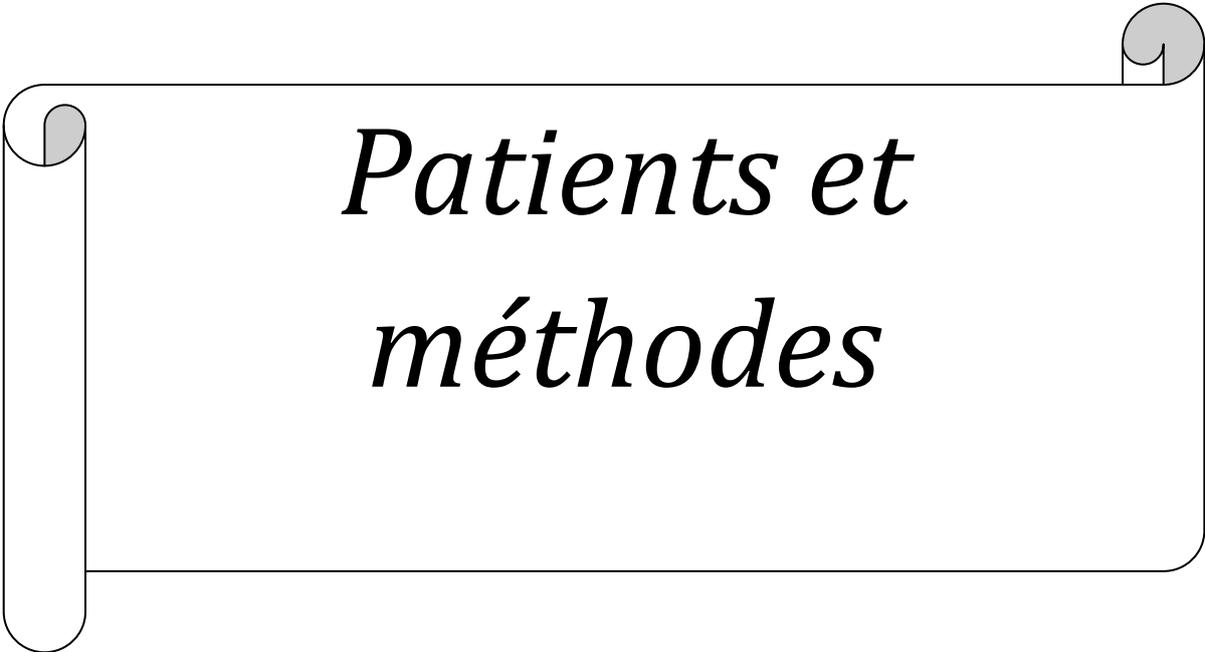
Le suivi biologique de TCZ impose une surveillance spécifique. Le dosage d'ALAT et ASAT doit être réalisé au cours du 1er trimestre avant chaque perfusion, puis en cas d'absence d'anomalie pourra être espacé tous les 3 mois.

Avant chaque perfusion la numération formule sanguine (NFS) doit être contrôlée [4].

Un bilan lipidique doit être effectué avant la 3ème perfusion (incluant le TG, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, cholestérol total), et il devra être répété en cas d'anomalie.

Le dosage de la VS et/ou CRP a lieu tous les 3 mois. Ces marqueurs biologiques de l'inflammation rentrent en compte dans l'évaluation de l'efficacité du traitement ; ils interviennent en effet dans le calcul du DAS 28 [60].

*Partie
pratique*



*Patients et
méthodes*

PARTIE PRATIQUE : PATIENTS ET METHODES

1. Type et objective de l'étude:

Notre étude est de type rétrospectif portant sur les dossiers de 21 malades souffrant de la PR et qui ont bénéficié d'un traitement de biothérapie type Actemra®, ces dossiers ont été recueillis dans le service de médecine physique et de réadaptation de CHU Frantz-Fanon Blida.

- L'objectif principal de ce travail est de montrer les bénéfices thérapeutiques cliniques du Tocilizumab (Actemra®) dans la PR.
- L'objectif secondaire est d'évaluer la tolérance du tocilizumab (Actemra).

2. Population:

❖ Critères d'inclusion :

- tout patient suivi pour PR au service de médecine physique et de réadaptation et qui ayant bénéficié d'un traitement à base d'Actemra®.
- Les malades dont la prise en charge a dépassé deux ans (plus de 25 cures par Actemra®) pour pouvoir évaluer réellement l'efficacité du TCZ ainsi que la tolérance.

3. Méthodes :

❖ Recueil des données :

Pour le recueil de données, une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient à partir des dossiers médicaux archivés « Annexe 1 », cette fiche comporte :

- les données démographiques des patients : identité, âge, sexe, profession ;
- Les données cliniques des malades: L'évaluation clinique de l'activité de la PR: NAD, NAG, DAS 28 (VS/CRP), GH (global health), EVA douleur;
- Données biologiques : parmi les données biologiques collectées:
 - le bilan hématologique: NFS (leucocytes, polynucléaires neutrophiles), plaquettes, hémoglobine
 - le bilan hépatique: transaminase (ASAT, ALAT)
 - le bilan lipidique: triglycérides (TG), cholestérol total (CT)
- L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le l'indice fonctionnel HAQ (HealthAssessment Questionnaire) « annexe 2 » ou questionnaire SF36 « annexe3 ».

Cependant, vue la nature rétrospective du travail, l'évolution sous traitement de l'indice fonctionnel HAQ et le questionnaire SF36 n'a été relevée que chez un nombre restreint de malades. Nous nous sommes donc focalisés sur l'analyse de l'efficacité des paramètres cliniques d'activité de la PR et du score DAS 28.

4. Analyse des données :

La saisie des données et l'étude statistiques ont été réalisées à l'aide de Microsoft Excel 2007.



PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

1. Description de la population étudiée :

1.1 Caractéristiques épidémiologiques:

1.1.1 Sexe des patients :

Les 21 cas concernaient 19 femmes (90%) et 2 hommes (10%) soit un sexe-ratio(H/F) de 1/10 « Figure 8».

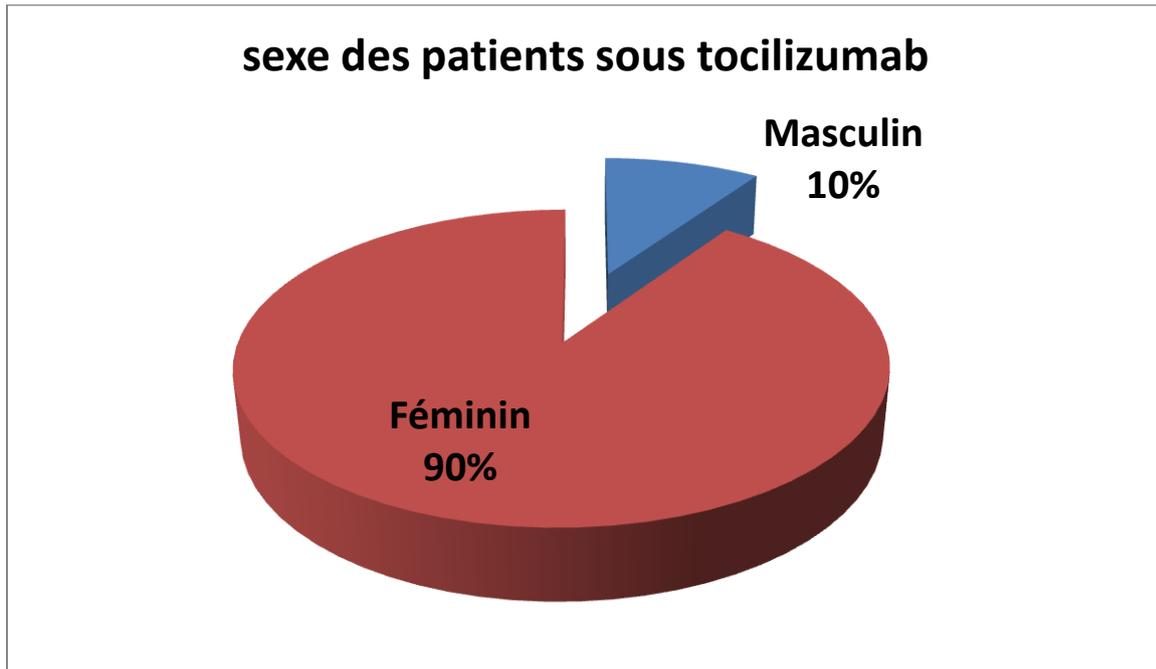


Figure 8: Répartition de sexe des malades

1.1.2 Âge :

La moyenne d'âge était de 54 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 31 à 70ans. 42,87% des patients avaient un âge entre 53 et 63ans « Figure 9 ».

Tableau 4: Répartition des patients en fonctions de l'âge.

Âge	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[31 – 41]	3	14,28
[42 - 52]	6	28,57
[53 – 63]	9	42,87
[64 – 74]	3	14,28
Total	21	100

PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

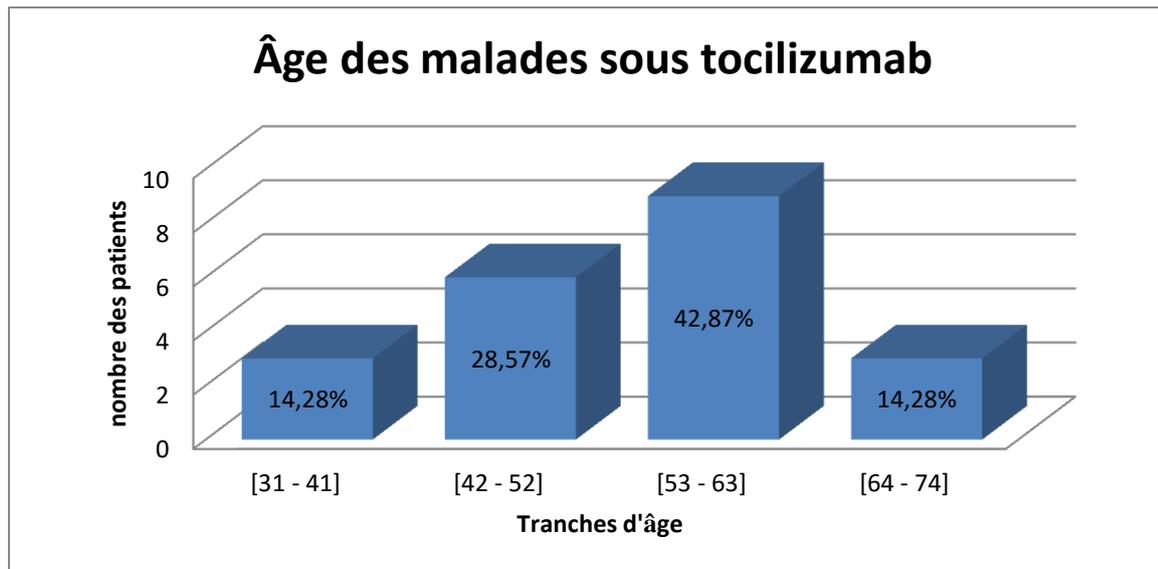


Figure 9:Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR :

Pour analyser l'évolution des différents paramètres au cours du temps, nous avons calculé la moyenne de chaque paramètre (tableau 5).

Tableau 5:Répartition des moyennes des différents paramètres cliniques au cours du temps.

	DAS28		NAD	NAG	GH%
	CRP	VS			
Moyenne de Cure 1	3,86	4,51	4,81	2,95	57,14%
Moyenne de Cure 10	3,47	3,1	2,6	1,33	35,23%
Moyenne de Cure 18	2,89	2,93	2,71	1,23	29,28%
Moyenne de Cure 25	2,32	2,72	1,65	0,85	15,71%

PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

2.1 Évaluation du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et d'articulations gonflées (NAG) :

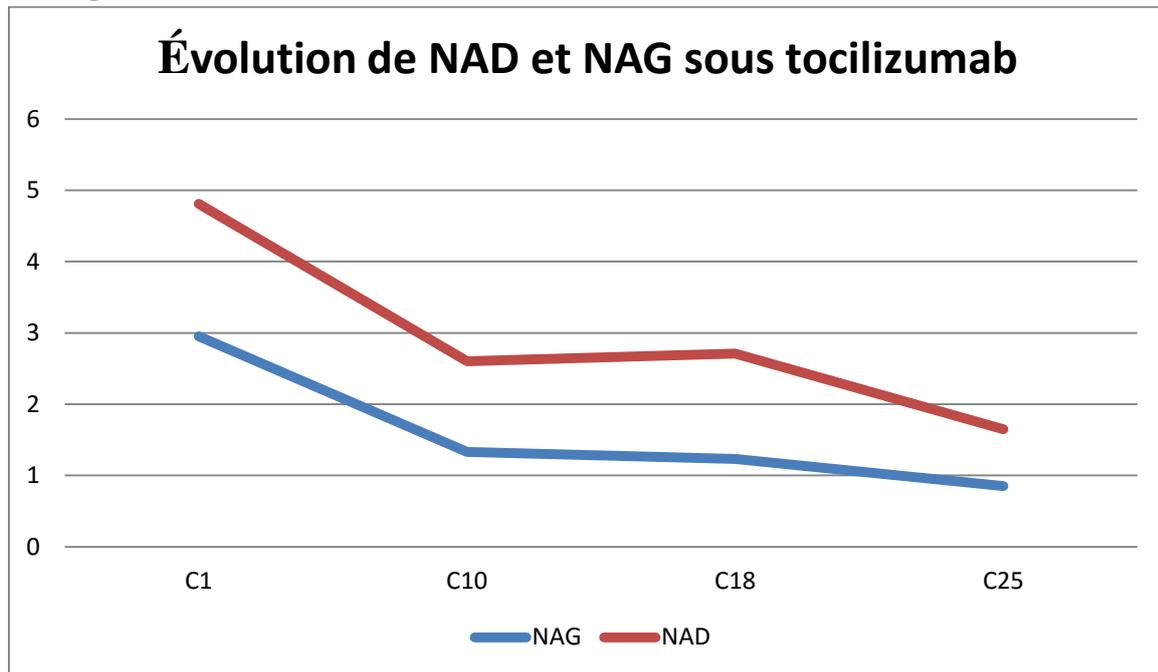


Figure 10:Évolution du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et d'articulations gonflées (NAG) sous TCZ.

2.2 Évolution de DAS28-CRP et DAS28-VS sous tocilizumab :

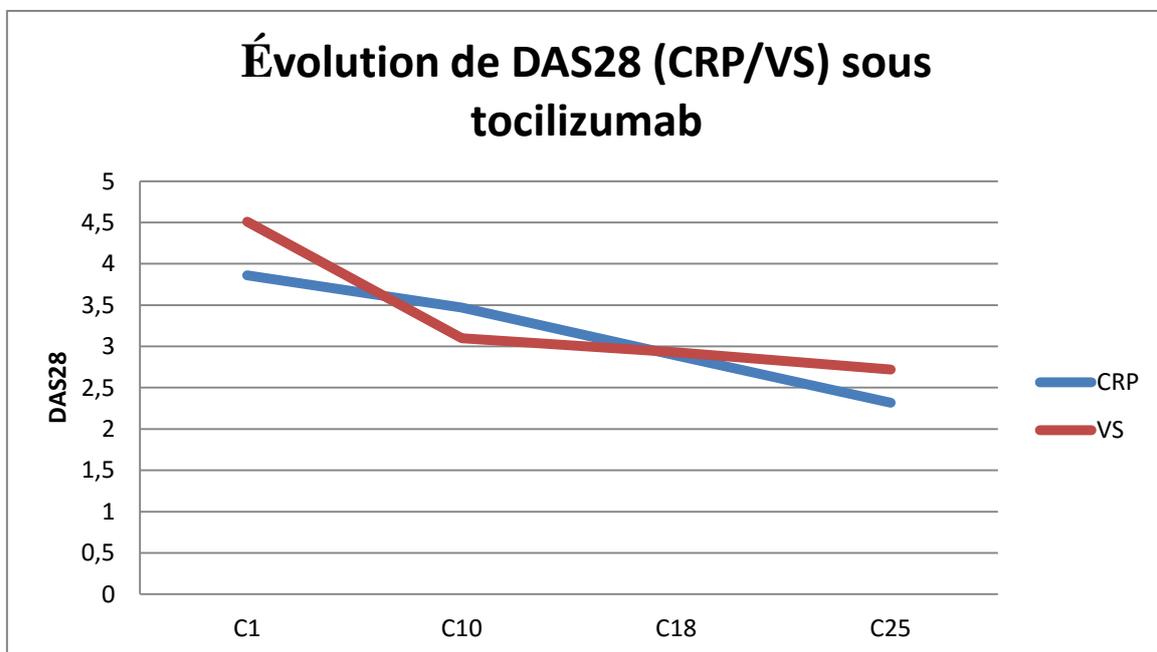


Figure 11:Évolution de DAS28-CRP et DAS28-VS sous tocilizumab.

PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

2.3 Évolution de GH% (global health) sous tocilizumab:

Le paramètre GH (global health) ou santé globale représente l'évaluation de l'activité de la maladie, réalisée par le patient sur une échelle de 0 à 100, où 100 correspond à l'activité maximale.

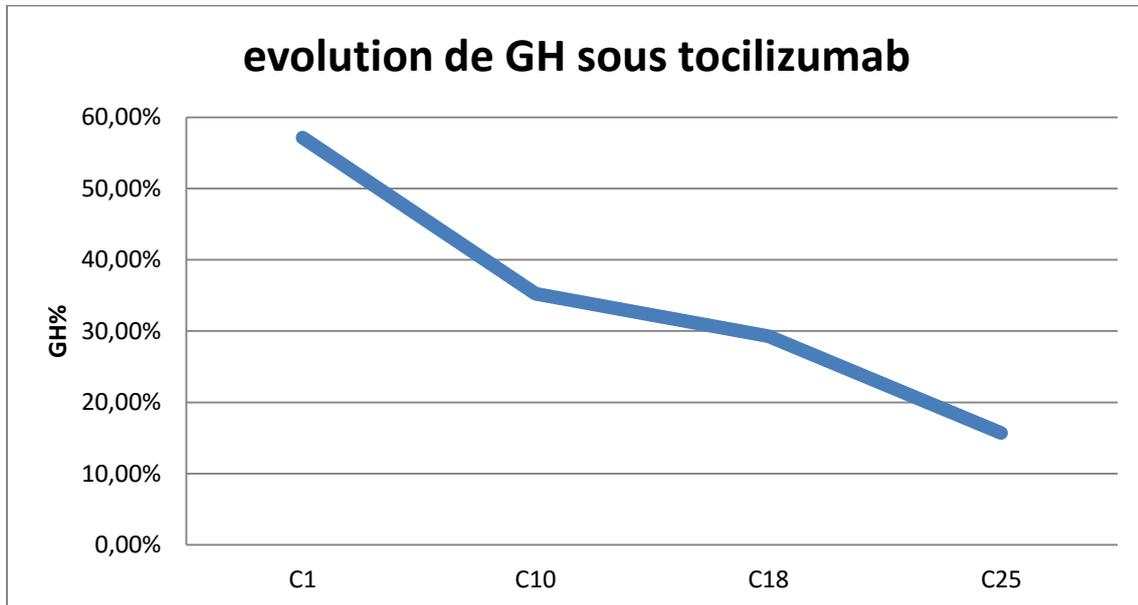


Figure 12:Évolution de GH sous TCZ

2.4 Evolution de l'EVA douleur sous tocilizumab :

L'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle de Hutchinson, permet d'apprécier la douleur d'un patient. Cet outil est une échelle ou une ligne horizontale de 10 cm de long en général. Le patient indique lui-même sa douleur ressentie entre les deux extrémités. L'échelle est généralement graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100.

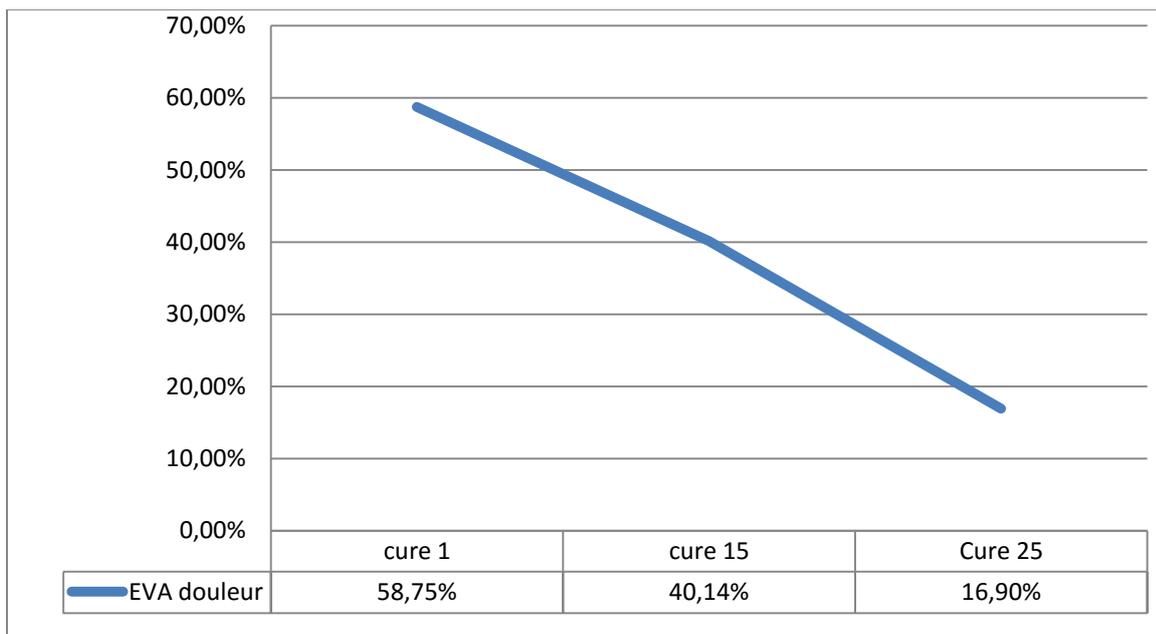


Figure 13:Évolution de l'EVA douleur sous tocilizumab

PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

2.5 Evaluation de la satisfaction des patients:

Tableau 6:Répartition des patients en fonction de leur satisfaction au traitement

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
100% de satisfaction	8	38
90% de satisfaction	6	29
80% de satisfaction	4	19
70% de satisfaction	3	14
total	21	100

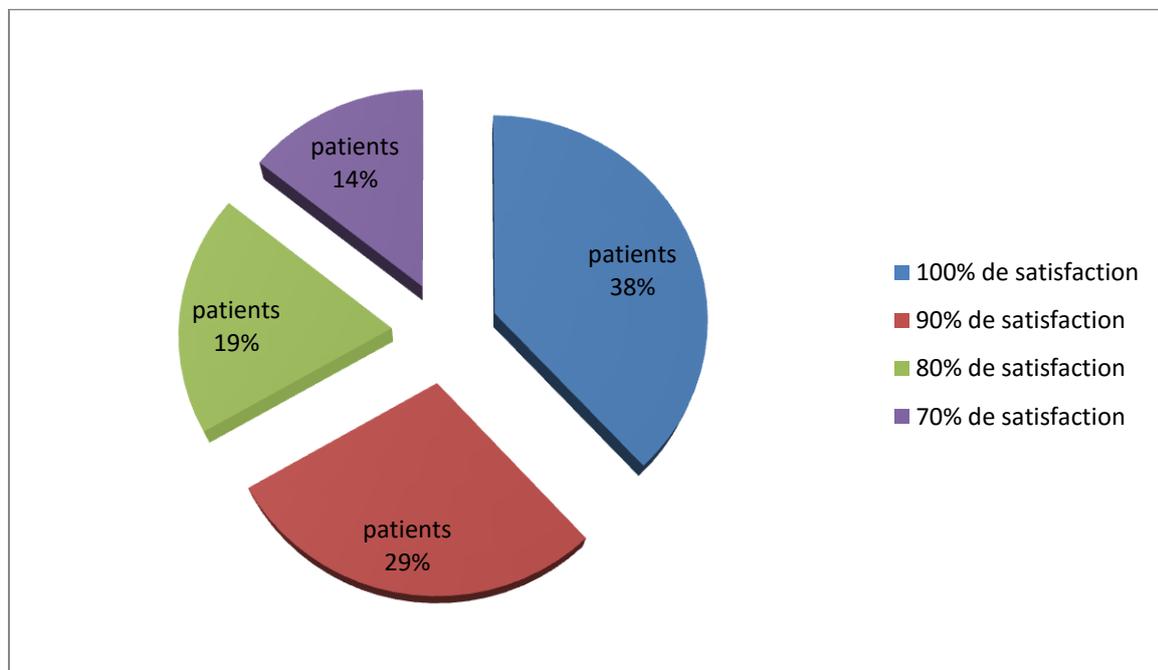


Figure 14:Satisfaction des patients sous tocilizumab

PARTIE PRATIQUE : RESULTATS

3. Tolérance :

Parmi les 21 patients qui étaient sous tocilizumab, 4 patients (19%) n'ont eu aucun effet secondaire contre 17 (81%) qui ont eu des complications.

8 effets indésirables ont été notés:

Des anomalies de bilan hépatique ont été rapportées chez 2 patients, avec augmentation des transaminases.

5 patients ont présentés une neutropénie.

3 patients ont présentés une thrombopénie (taux de plaquettes compris entre 100 000 et 150 000/mm³).

13 patients ont développés des perturbations du bilan lipidique au cours du traitement, il s'agissait le plus souvent d'augmentation du cholestérol total et/ou du LDL-cholestérol et d'hypertriglycéridémies.

On note également 2 cas d'infections, 1 cas d'asthénie et 1 cas de vertige

Tableau 7: Effets indésirables recensés chez les patients inclus dans notre étude.

	effectifs	Pourcentage (%)
Thrombopénies	3	14,29
Neutropénies	5	28,57
hypertriglycéridémies	6	47,62
Augmentation du CT	9	42,85
LDL-cholestérol	2	9,52
Cytolyse	2	9,52
Asthénie	1	4,76
Vertige	1	4,76
Infection	2	14,29



Discussion

PARTIE PRATIQUE : DISCUSSION

Discussion :

Cette étude rétrospective a permis d'évaluer l'efficacité du tocilizumab lors de la PR, en pratique courante sur une période au moins de 25 mois de suivi.

Une prédominance féminine nette (90%) est observée au cours de la PR. Cela peut être dû à des factures hormonales féminines.

Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'un article publié en 2014 par K.Margarita, Y.Zamira qui présente une prédominance féminine avec un pourcentage de 84% [61].

L'âge survenu de la PR varie entre 31 et 73 ans, avec une prédominance (42,87%) de l'intervalle d'âge allant de 53 ans à 63 ans.

Dans une étude similaire faite par K.Margarita, Y.Zamira, 126 patients recrutés avaient un âge qui varie de 17 à 78 ans et une moyenne d'âge de 51.05 ans [61]. Ces résultats sont aussi compatibles avec une étude réalisée en Algérie par S.Slimani, A. Abbes sur 249 patients dont 213 femmes qui représentent 85% et 36 hommes 15% [62].

Dans notre étude, on observe une efficacité clinique et biologique qui apparaît dès la première perfusion du TCZ, et qui se traduit notamment par une diminution des paramètres cliniques (DAS 28 CRP, DAS 28 VS, NAD, NAG, EVA douleur), et biologiques (VS et CRP), et qui se normalisent dans les premières semaines du traitement.

Le DAS28-CRP moyen était de 3,86 au début du traitement et devenu 2,32 après 25 cures. 4/21 patients (19,04%) souffraient d'une PR de fort niveau d'activité (DAS 28 > 5,1), 12/21 patients (57,14%) avaient un niveau d'activité modéré (3,2 < DAS 28 < 5,1) et 5/21 patients (23,80%) avaient un faible niveau d'activité (DAS 28 < 3,2)

Le DAS28-VS aussi montrait une diminution de moyenne de 4,51 dès la première cure jusqu'à 2,72 à la 25ème cure.

Ces diminutions ont été notés aussi bien dans plusieurs études rapportant une baisse rapide du DAS 28, de la CRP, et de la VS (ROSE[63], TAMARA[64]). Dans l'étude OPTION[65] dont la CRP est normalisée dès la 2ème semaine. La diminution rapide de la CRP est liée à l'effet intrinsèque du TCZ qui inhibe la sécrétion hépatique des protéines de l'inflammation. Dans notre étude, l'amélioration du DAS28-VS reflète l'efficacité du TCZ puisque la VS n'est pas influencée directement par le TCZ.

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) moyen s'abaissent de C1 :4,81 à 1,65 en C25 et le nombre d'articulations gonflés (NAG) moyen était de 2,95 en C1 a diminué jusqu'à 0,85 en C25.

Ces résultats sont compatibles avec une étude réalisée en Suisse par Roche 2013[66]

On observe donc une amélioration du DAS28, du NAD, du NAG, de l'EVA douleur pour les 21 patients.

Les paramètres inflammatoires (VS et CRP) avaient diminués aussi dès la première perfusion et tout au long de la durée de traitement 25 mois par le TCZ.

L'évaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie se fait par le HAQ: HealthAssessment Questionnaire.

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score normal obtenu est compris entre 0 et 3. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais

PARTIE PRATIQUE : DISCUSSION

cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

On a les données pour le tiers de patients ,des valeurs de 2 et 3 au début du traitement, puis un score de 0 et 1 après le traitement, ces résultats sont comparables à l'étude SAMURAI[67] qui montrait un régression du handicap (score HAQ) précoce durable.

Concernant la satisfaction au traitement, 18 patients (86 %) sont très satisfaits (une satisfaction supérieure à 80%), tandis que 3 patients (14%) ont une satisfaction de 70%.

Notre étude montre une diminution de Global Health GH %, allant de 60 % au C1 jusqu'à 16% à C25.

Et une nette régression du l'EVA douleur de C1 (58,75%) à 16,90% en C25

Ces résultats montrent un effet bénéfique du TCZ sur l'activité de la maladie, son retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie.

Des taux de rémission importants et des améliorations au niveau de l'activité de la maladie à longue durée de traitement (plus que deux ans) ont été établis chez des patients présentant une réduction de 50% du nombre d'articulations gonflées et d'articulations douloureuses et ayant poursuivi le traitement par Actemra® en monothérapie, à l'exception de quelques patientes (3 malades) qui interrompraient le traitement pour quelques mois.

Concernant la tolérance, la perturbation du bilan lipidique représente l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans notre étude, avec augmentation de taux des triglycérides (28,57%),de cholestérol total (42,85%) et LDL-cholestérol (9,52) ce qui était trouver également dans l'étude de SAMURAI où il est mentionné qu'il existe une augmentation du cholestérol total dans 38% des cas, des triglycérides dans 17% des cas et du LDL-cholestérol dans 26% des cas [68], et dans l'étude CHARISMA une augmentation du cholestérol total et du HDL-cholestérol ont été observé [69] .

En ce qui concerne la toxicité hématologique, le taux de neutropénies relevé dans notre étude est de 23,80%, il s'agissait de neutropénies légères de grade 1 (<2000/mm³) ou grade 2 (<1500/mm³), ces résultats sont les même trouvé dans l'étude STREAME [70],

Pour la thrombopénie, on n'a pas trouvé un taux inférieur à 100000/mm³ (par opposition à 1,7% [71])

Concernant la tolérance hépatique, l'augmentation des transaminases reste légère (< 2N), aucune cytololyse sévère (sup à 3N) n'a été rapportée dans notre travail versus 9,8% [70] .

Suite aux effets indésirables recensés, une baisse de posologie était nécessaire pour certain patients, ou une interruption par d'une ou deux cures comme le cas des thrombopénies, ou bien par un switch avec ENBREL® ou HUMIRA® dans le cas des leucopénies.

Conclusion

Conclusion :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte, la dérégulation de l'IL-6 dans la PR et son action physiopathologique semble être l'origine des manifestations clinique et biologique de la maladie, ceci rend l'IL-6 une cible de choix pour le développement d'un traitement ciblé. Le tocilizumab est le premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine6. Actuellement le TCZ est utilisé en seconde intention après échec ou intolérance aux traitements classiques.

Dans notre étude rétrospective qui vise à évaluer l'efficacité de TCZ sur les malades souffrant d'une PR et dont la prise en charge dépasse 25 mois, l'efficacité du tocilizumab en monothérapie se manifeste rapidement dès la première perfusion, et se traduit dans les mois suivants par la diminution des paramètres cliniques (DAS 28 CRP et VS, HAQ, EVA douleurs), et biologiques (VS, CRP), et la disparition des symptômes qui gênent les patients et ce qui augmente leurs satisfaction. On peut donc juger l'efficacité du tocilizumab dès la première perfusion.

Notre étude confirme l'efficacité du Tocilizumab et sa bonne tolérance chez nos patients algériens atteints de la PR. Il représente une alternative thérapeutique de choix. Ces résultats encouragent davantage son utilisation dans notre contexte algérien. Mais, des registres incluant un grand nombre de patients sont nécessaires pour s'assurer du maintien thérapeutique et de la bonne tolérance à plus long terme de ce traitement chez notre population algérienne.

L'efficacité du tocilizumab augmente globalement jusqu'au sixième mois de traitement, dont le TCZ permet de diminuer les impacts négatifs de la maladie, sauf pour une petite proportion de patients qui semble subir un échappement thérapeutique et qui interrompent leurs traitement.

Ces résultats encouragent d'avantage d'utilisation du TCZ dans notre contexte algérien

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- [1] J. S. Smolen, D. Aletaha, et I. B. McInnes, « Rheumatoid arthritis », *The Lancet*, vol. 388, n° 10055, p. 2023- 2038, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- [2] W. Gerhard, « La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert », p. 208.
- [3] S. Slimani et A. Ladjouze-Rezig, « Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study », *Rheumatology*, vol. 53, n° 3, p. 571- 573, mars 2014, doi: 10.1093/rheumatology/ket446.
- [4] J. Billaud, « La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique », université de Lille 2, 2013. Consulté le: mai 30, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c43ae26f-7b9c-4338-a1a9-b70f2eed99ad>
- [5] M. Brunet, « des articulations raides et douloureuses, symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde ». Consulté le: juin 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/des-articulations-raides-et-douloureuses-symptomes-d-une-polyarthrite-rhumatoide/>
- [6] C.-J. Menkès, *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Elsevier Masson, 2004.
- [7] A. Constantin, A. Cantagrel, M. Laroche, et B. Mazières, *Rhumatologie pour le praticien*. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [8] J. Morel et B. Combe, « Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde - Pathogeny of rheumatoid arthritis », *M ISE AU POINT*, p. 6, 2004.
- [9] G. Culioli, « Place de la nutrition dans la polyarthrite rhumatoïde », p. 132.
- [10] D. Acheli, « Etude de l'association entre les alleles HLA classe II et la polyarthrite rhumatoïde chez des patients algériens », Thesis, univ-blida1, 2012. Consulté le: mai 18, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://di.univ-blida.dz:8080/jspui/handle/123456789/5711>
- [11] D. Makrygiannakis *et al.*, « Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, n° 10, p. 1488- 1492, oct. 2008, doi: 10.1136/ard.2007.075192.
- [12] M. Talsania et R. H. Scofield, « Menopause and Rheumatic Disease », *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, vol. 43, n° 2, p. 287- 302, mai 2017, doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.011.
- [13] Kawtar Nassar, « Effet de la contraception orale sur la polyarthrite rhumatoïdeContraception oral effect in rheumatoid arthritis », 2013, doi: 10.24398/A.53.2014.
- [14] J. Sany, *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle*. John Libbey Eurotext, 2003.
- [15] F. Pillon et Y. Michiels, « Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 531, p. 1- 2, déc. 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.09.018.
- [16] P. Totoson, « Dysfonction endothéliale et polyarthrite rhumatoïde : cinétique, mécanismes et traitements. Etude chez le rat », phdthesis, Université de Franche-Comté, 2015. Consulté le: juin 04, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01397002>
- [17] I. Ghozlani, L. Achemlal, A. Rezki, A. Mounach, A. Bezza, et A. El Maghraoui, « physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ».
- [18] X. Le Loët, V. Goëb, et T. Lequerré, « Polyarthrite rhumatoïde », *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 1, n° 1, p. 1- 8, janv. 2006, doi: 10.1016/S1634-6939(06)39642-1.

Références bibliographiques

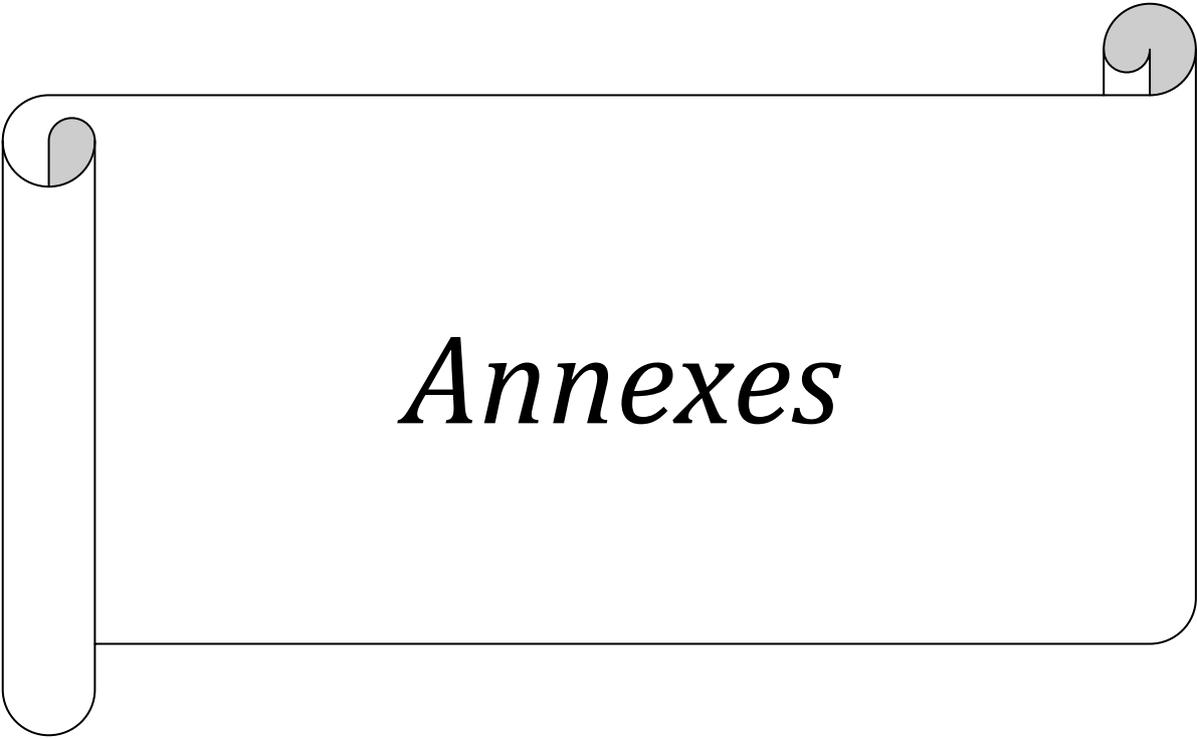
- [35] S. Kang, M. Narazaki, H. Metwally, et T. Kishimoto, « Historical overview of the interleukin-6 family cytokine », *J. Exp. Med.*, vol. 217, n° e20190347, avr. 2020, doi: 10.1084/jem.20190347.
- [36] A. Pawłowska - Kamieniak, P. Krawiec, et E. Pac-Kożuchowska, « Interleukin 6: biological significance and role in inflammatory bowel diseases », *Adv. Clin. Exp. Med.*, vol. 30, n° 4, p. 465- 469, avr. 2021, doi: 10.17219/acem/130356.
- [37] S. Kang, M. Narazaki, H. Metwally, et T. Kishimoto, « Historical overview of the interleukin-6 family cytokine », *J. Exp. Med.*, vol. 217, n° 5, avr. 2020, doi: 10.1084/jem.20190347.
- [38] P. Galanaud, D. Emilie, et C. Leprince, « Une cytokine aux frontières de l'inflammation et de l'immunologie : l'interleukine-6 (IL-6) », *médecine/sciences*, vol. 5, n° 5, p. 338, 1989, doi: 10.4267/10608/3975.
- [39] E. Assier, M.-C. Boissier, et J.-M. Dayer, « Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé », *Rev. Rhum.*, vol. 77, p. S16- S22, mai 2010, doi: 10.1016/S1169-8330(10)70004-1.
- [40] T. Tanaka, M. Narazaki, et T. Kishimoto, « Interleukin (IL-6) Immunotherapy », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 10, n° 8, p. a028456, août 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a028456.
- [41] A. Cantagrel, Y. Degboé, A. Constantin, et J.-L. Davignon, « Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 84, n° 4, p. 325- 330, sept. 2017, doi: 10.1016/j.monrhu.2017.08.005.
- [42] M. B. Goldring et K. B. Marcu, « Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 11, n° 3, p. 224, 2009, doi: 10.1186/ar2592.
- [43] R. L. Jilka *et al.*, « Increased Osteoclast Development After Estrogen Loss: Mediation by Interleukin-6 », *Science*, vol. 257, n° 5066, p. 88- 91, 1992.
- [44] R. A. Gadiant et U. H. Otten, « Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials », *Prog. Neurobiol.*, vol. 52, n° 5, p. 379- 390, août 1997, doi: 10.1016/s0301-0082(97)00021-x.
- [45] M. Narazaki et T. Kishimoto, « The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 11, p. E3528, nov. 2018, doi: 10.3390/ijms19113528.
- [46] « Quelle est l'interleukine 6 ? », *News-Medical.net*, févr. 22, 2011. [https://www.news-medical.net/health/What-is-Interleukin-6-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-Interleukin-6-(French).aspx) (consulté le juill. 06, 2021).
- [47] D. M. Candil, « Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques », *REVUE MÉDICALE SUISSE*, p. 4, 2017.
- [48] « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE-13696_ROACTEMRA SC_Ins_Avis2_CT_13696 has-- Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 2/24 ». juill. 23, 2014.
- [49] G. Moulis, « Tocilizumab : le points sur un nouveau médicament », 20, doi: :10.1684/met.2011.0310 Copyright © 2017 John Libbey Euro text. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 10/03/2017.
- [50] L. Dick, « Facteurs prédictifs de réponse et données de tolérance du tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde », p. 131.
- [51] « Tocilizumab : substance active à effet thérapeutique », *VIDAL*, 2017. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tocilizumab-23176.html> (consulté le mai 22, 2021).
- [52] Doctissimo, « ROACTEMRA - Tocilizumab - Posologie, Effets secondaires, Grossesse », *Doctissimo*, 2021A. <https://www.doctissimo.fr/medicament-ROACTEMRA.htm> (consulté le mai 25, 2021).

Références bibliographiques

- [53] « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE avis 2016 Roactemra ». 2016.
- [54] « Actemra - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - salutbonjour.ca ». <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/actemra> (consulté le mai 31, 2021).
- [55] « roactemra-epar-product-information_fr RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ANNEXE I ». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf (consulté le juin 05, 2021).
- [56] Tour Franklin, Arche Sud fr, « Livret-patients-Polyarthrite-Rhumatoïde-Roactemra-LABOATOIRE DE ROCHE ». 2015.
- [57] © Copyright 2010-2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée, « monographie de ACTEMRA », www.rochecanada.com, 2010. https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/fr/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Actemra/Actemra_PM_F.pdf (consulté le juill. 09, 2021).
- [58] Laboratoire roche, « ROACTEMRA - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/roactemra-41807.html> (consulté le mai 25, 2021).
- [59] « ROACTEMRA 162 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/roactemra-162-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-142220.html> (consulté le juill. 11, 2021).
- [60] « SUIVI_THERAPEUTIQUE DE TOCILIZUMAB. », déc. 2013. http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2013/F2_SUIVI_THERAPEUTIQUE_TOCILIZUMAB.pdf (consulté le juin 11, 2021).
- [61] M. Prifti-Kurti, Z. Ylli, elizana P. Zaimi, et G. Sulcebe, « Kurti M, Ylli Z, Petrela E, Sulcebe G. Diagnostic Value of Specific Auto-Antibody Markers in Albanian Patients with Rheumatoid Arthritis. International Journal of Health Sciences & Research 2014;4(10):27-33 », *Int. J. Health Sci. Res.*, p. 27- 33, janv. 2014.
- [62] S. Slimani *et al.*, « AB0427 Prevalence of metabolic syndrome in an algerian cohort of rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity and functional status », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, p. 661- 661, janv. 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.427.
- [63] L. Sizova, « Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 66, n° 2, p. 173- 178, août 2008, doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03222.x.
- [64] « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale ». HAS / Service des recommandations professionnelles et Service évaluation médico-économique et santé publique, sept. 2007. [En ligne]. 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
- [65] « Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/26338/immunopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide> (consulté le juill. 12, 2021).
- [66] Hoffmann, « RoACTEMRA, médicament de Roche, homologué en Europe dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au stade précoce ». La Roche SA, sept. 08, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.roche.com/dam/jcr:330edeec-f37f-4275-a966-af78bb4abe7a/de/med-cor-2014-09-08-f.pdf>
- [67] N. Nishimoto *et al.*, « Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit

Références bibliographiques

- from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 9, p. 1162- 1167, sept. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.068064.
- [68] N. Norihiro, H. Jun, et M. Nobuyuki, « Sci-Hub | Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(9), 1162–1167 | 10.1136/ard.2006.068064 », 2006. <https://sci-hub.se/10.1136/ard.2006.068064> (consulté le juill. 10, 2021).
- [69] R. N. Maini *et al.*, « Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 9, p. 2817- 2829, sept. 2006, doi: 10.1002/art.22033.
- [70] N. Nishimoto, N. Miyasaka, S. Kawai, T. Takeuchi, et J. Azuma, « Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study », 2008, doi: 10.1136/ard.2008.092866.
- [71] I. Navarro-Millán, J. A. Singh, et R. Jeffrey, « Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor », 2012, doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291812000938>.



Annexes

Annexes

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- Antécédents :

Satisfaction					
EVA					
HAQ					
TG					
ALAT					
ASAT					
VS					
CRP					
FNS	PLq				
	Hg				
	GB				
NAG					
NAD					
GH%					
DAS28	VS				
	CRP				
Cures	C1	C10	C18	C25	

Annexes

Annexe 2 :

INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

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

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

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

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

Déambulateur Ustensile spécialement adaptés

Béquilles Chaise spécialement adaptée

Fauteuil roulant

Autres, préciser.....

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

S'habiller et se préparer Manger

Se lever marcher

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

Siège de WC surélevé Poignée ou barre de baignoire

Siège de baignoire Instrument à long manche pour attraper les objets

Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)

Instrument à long manche

Autres, préciser.....

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

Hygiène Saisir et ouvrir des objets

Atteindre et attraper Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

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

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

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

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de

Figure 15 : Indice fonctionnel HAQ (HealthAssessment Questionnaire)

Annexes

Annexe 3 :

Questionnaire de santé SF-36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	<input checked="" type="radio"/> 2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	<input checked="" type="radio"/> 2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input checked="" type="radio"/> 1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	<input checked="" type="radio"/> 1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	<input checked="" type="radio"/> 2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	<input checked="" type="radio"/> 1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input checked="" type="radio"/> 1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	<input checked="" type="radio"/> 1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	<input checked="" type="radio"/> 1	2

Annexes

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	
Un petit peu	①
Moyennement	2
Beaucoup	3
Enormément	4
	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (Entourez la réponse de votre choix)

Null	①
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	③
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (Entourez la réponse de votre choix)

	1
En permanence	2
Une bonne partie du temps	3
De temps en temps	4
Rarement	⑤
Jamais	

Annexes

Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel. (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

Annexes

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

→ Score (0 à 100) : 1 1915 1 (présentation en dehors du questionnaire?)

Figure 16: le questionnaire de santé SF-36

Résumé:

Titre : Efficacité du Tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique qui occupe le 1^{er} rang des maladies auto-immunes (MAI), elle est d'origine multifactorielle, contribue au développement d'une réaction inflammatoire exagérée au niveau de la membrane synoviale entraînant progressivement une déformation articulaire, puis une destruction de l'os et du cartilage.

Le Tocilizumab est le premier anticorps monoclonal capable de bloquer l'action de l'IL-6 en limitant l'accès de la cytokine à ses récepteurs, et donc inhiber la différenciation ostéoclastique et l'érosion osseuse.

Cette étude rétrospective incluant 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et qui ont bénéficié d'un traitement de biothérapie type tocilizumab (Actemra®), pour une durée qui dépasse 25 mois (plus de 25 cures), offre l'avantage d'analyser les paramètres cliniques (DAS 28 CRP et VS, HAQ, EVA douleurs), et biologiques (VS, CRP).

Les résultats obtenus corroborent les données de la littérature. Après introduction des traitements par des inhibiteurs du IL-6, les index cliniques, biologiques s'améliorent significativement à 1, 16 et à plus de 25 mois de suivi, montrant l'efficacité d'Actemra® dans la réduction des symptômes de la PR.

Mots-clés : Tocilizumab, interleukine 6, polyarthrite rhumatoïde, anticorps monoclonal

Abstract :

Title: Efficacy of Tocilizumab in rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that ranks first among autoimmune diseases (AIDs). It is multifactorial in origin and contributes to the development of an exaggerated inflammatory reaction in the synovial membrane, progressively leading to joint deformation and destruction of bone and cartilage.

Tocilizumab is the first monoclonal anti body able to block the action of IL-6 by limiting the access of the cytokine to its receptors, and thus inhibiting osteoclastic differentiation and bone erosion.

This retrospective study including 21 patients with rheumatoid arthritis, who received a biotherapy treatment type tocilizumab (Actemra®), for a duration of more than 25 months (more than 25 cures), offers the advantage of analysing the clinical (DAS 28 CRP and VS, HAQ, EVA pain), and biological (VS, CRP) parameters.

The results obtained corroborate the data in the literature. After introduction of IL-6 inhibitor treatments, clinical and biological indices improved significantly at 1, 16 and more than 25 months of follow-up, showing the effectiveness of Actemra® in reducing RA symptoms.

Keywords: Tocilizumab, interleukin 6, rheumatoid arthritis, monoclonal antibody