




ORIGINAL RESEARCH

**TOCILIZUMAB : EFFICACITE ET TOLERANCE
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EN
PRATIQUE COURANTE**

**TOCILIZUMAB: EFFICACY AND TOLERANCE IN
RHEUMATOID ARTHRITIS IN CURRENT PRACTICE**

Nessrine AKASBI ¹, Amina MOUNIR¹, Francina Eddie OMBOUMAHOU BAKALE¹,
Samira EL FAKIR², Taoufik HARZY¹

¹ Service de Rhumatologie, CHU Hassan II , Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohammed Ben
abdellah , Fès, Maroc

² Service d'épidémiologie et de biostatistique, Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohammed Ben
abdellah, Fès, Maroc

RESUME



Introduction : Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, anti interleukine 6. Il s'agit d'un traitement biologique indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et qui a prouvé son efficacité dans les essais cliniques. L'objectif de ce travail était d'évaluer dans la " vraie vie " l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab dans le traitement de la PR.

Matériels et méthodes : Etude transversale observationnelle réalisée au service de Rhumatologie au CHU Hassan II de Fès au Maroc entre 2016 et 2017. Cette étude incluait tous les patients atteints de PR et traités par le Tocilizumab à la dose recommandée de 8 mg/kg/4 semaines. La réponse thérapeutique a été évaluée par le score EULAR DAS 28 CRP/VS au 3ème mois et au 6ème mois du traitement.

Résultats : La PR était souvent sévère (76,5%), séropositive (88,2%) et érosive (81,3%). Le tocilizumab était prescrit en deuxième intention après une biothérapie antérieure chez 23 % des patientes et utilisé en monothérapie dans 76,5 % des patients. Respectivement à l'inclusion, à trois mois et à six mois du traitement par le Tocilizumab, une amélioration statistiquement significative et continue des différents paramètres a été obtenue avec : l'EVA douleur (p=0,000), la CRP (mg/L) (p=0,000), la VS (mmH1) (p=0,000), le DAS 28 CRP (p=0,000) et le DAS 28 VS (p=0,000). En dehors d'une aggravation de la fonction rénale chez une patiente contre-indiquant la poursuite du Tocilizumab, aucun effet secondaire grave n'a été noté.

Conclusion : Notre étude confirme l'efficacité du Tocilizumab et sa bonne tolérance chez nos patients marocains atteints de PR.

MOTS-CLES : Polyarthrite rhumatoïde, Tocilizumab, Efficacité, Tolérance.

ABSTRACT

Introduction : Tocilizumab is an anti interleukin-6 agent which has been successfully developed as a biological agent for the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

The aim of this study was to evaluate in "real life" the efficacy and the tolerance of Tocilizumab (TCZ) in the treatment of RA.

Materials and methods : A cross-sectional study was conducted in the Rheumatology department at Hassan II University Medical Center of Fez in Morocco during a period between 2016-2017. The study included patients suffering from RA and treated with TCZ at the commended dose of 8 mg/kg/ 4 weeks. The therapeutic response was evaluated by the EULAR DAS 28 -CRP/ VS at month 3 and month 6 of treatment.

Results : RA was in most cases severe (76,5 %), seropositive (88,2 %) and erosive (81,3 %). TCZ was prescribed as an alternative to a previous biotherapy in 23 % of the patients and in monotherapy in 76, 5 % of the patients. After treatment

follow-up at 3 and 6 months, the different parameters observed were significantly improved including: VAS (visual analogue scale) pain ($p=0,000$), CRP (mg/L) ($p=0,000$), ESR (mmH1) ($p=0,000$), DAS 28 CRP ($p=0,000$), and DAS 28 ESR ($p=0,000$). Apart from a worsening of renal function in a patient requiring discontinuation of tocilizumab, no serious side effect was noted.

Conclusion : Our study confirmed the efficacy and tolerance of TCZ therapy in Moroccan patients suffering from RA.

KEYWORDS : Polyarthrite rhumatoïde, Tocilizumab, Efficacité, Tolérance.

Correspondence : Dr Nessrine Akasbi, Service de Rhumatologie, CHU Hassan II, Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohammed Ben abdellah , Fès, Maroc.

Copyright © 2019 Akasbi Nessrine et al.

This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette affection se caractérise par une inflammation synoviale qui peut conduire à des destructions et des déformations ostéoarticulaires handicapantes. Récemment, la PR a connu des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, ce qui a permis de développer de nombreux traitements efficaces, notamment les biothérapies. L'arsenal thérapeutique s'est enrichi par une nouvelle classe thérapeutique prometteuse qui est le Tocilizumab (TCZ). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), agissant comme inhibiteur des récepteurs solubles et membranaires. Ce traitement biologique est indiqué dans le traitement de la PR active et évolutive et en cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate (MTX). Plusieurs études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du TCZ chez les patients atteints de PR et ayant une réponse inadéquate aux DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) ou aux anti-TNF α .

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la " vraie vie " l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab dans une population de patients marocains atteints de PR, à travers l'expérience de notre service de Rhumatologie.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Notre étude était de type transversale observationnelle, menée au service de rhumatologie. Cette étude a concerné des patients atteints de PR et traités par le TCZ. La PR était retenue selon les critères ACR 1987 (*American college of rheumatology*) pour les PR anciennes ou ACR/EULAR 2009 (*European league against rheumatism*) pour les PR récentes. Ces malades n'ont pas répondu aux traitements de fond conventionnels et/ou aux biothérapies habituelles ou ayant une contre-indication à ces traitements. Les patients ayant une contre-indication au TCZ ont été exclus de l'étude.

Méthodes

Les dossiers des patients utilisés contenaient des données démographiques notamment, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la durée d'évolution de la PR. L'activité de la maladie a été évaluée par le nombre d'articulation douloureuse, le nombre d'articulations gonflées, l'EVA douleur ainsi que le syndrome inflammatoire biologique VS (vitesse de sédimentation) et CRP (C reactive protein). Le score EULAR DAS 28 (Disease Activity Score) a été déterminé au moyen de ces derniers items avant la perfusion du TCZ. Les patients considérés ayant une PR sévère présentaient un ou plusieurs critères de sévérité de la maladie : l'âge jeune

de début, le début aigu, le début poly-articulaire, les manifestations extra-articulaires, le facteur rhumatoïde (FR) fortement positif, les anti-CCP positif fortement positif, les érosions précoces, le niveau socio-économique bas, le syndrome inflammatoire important, le recours à la chirurgie et le retentissement fonctionnel évalué par le HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Les patients étaient traités par le TCZ à la dose thérapeutique recommandée dans le traitement de la PR soit 8 mg/kg/04 semaines, par voie intra-veineuse en monothérapie ou en association à un DMARDs de type (MTX, léflunomide, salazopyrine...).

L'efficacité du traitement par TCZ chez nos patients était évaluée principalement par l'EVA douleur (EVA DL), le syndrome inflammatoire biologique : la C-réactive protéine (CRP) et la vitesse de sédimentation à H1(VS), le DAS 28 VS et CRP à l'inclusion, au 3^{ème} et au 6^{ème} mois du traitement.

La réponse thérapeutique était mesurée par le delta DAS 28 qui correspond à la différence entre le DAS 28 initial avant l'instauration du Tocilizumab et le DAS 28 à calculé à 3 mois et à 6 mois.

Tous les effets secondaires mineurs ou majeurs ont été recherchés chez nos patients traités par TCZ au cours des 6 premiers mois de traitement. Les effets secondaires graves qui mettaient en jeu le pronostic vital des patients ont conduit à un arrêt définitif du celui-ci.

Analyse statistique

Pour chaque patient inclus dans l'étude, les antécédents, les données démographiques, cliniques, biologiques, les traitements associés et les données de tolérance ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés. Nous avons recueilli des variables qualitatives qui ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage, ainsi que des variables quantitatives décrites par leur moyenne et écart-type. Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel EPI INFO version 3.5.4. Le test de Friedman a été utilisé pour l'analyse de la variance de la moyenne des différents paramètres d'évaluation sus-cités. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Dans notre étude, on a inclus 17 femmes atteintes de PR traitées par le TCZ. L'âge moyen de nos patientess était 49 ± 9 ans [32-64]. L'IMC moyen était de $27 \text{ Kg/m}^2 \pm 3,7$ [22-37].

Caractéristiques de la PR avant l'administration du Tocilizumab

A l'inclusion, la PR évoluait depuis en moyenne 10 ± 5 ans [4- 20]. Elle était sévère dans 76,5 % des cas et érosive dans 81,3 % des cas. La PR était séropositive

dans 88,2 % des cas avec respectivement un taux moyen du facteur rhumatoïde et des ACPA: 150 [12-1000] et 68 UI/ML [5-1000]. Un syndrome inflammatoire biologique a été observé avec une VS moyenne à la première heure de 32,36 \pm 26,47 mm [8-110] et une CRP médiane de 21 mg/L [3-213]. L'activité de la PR avant le traitement par TCZ était élevée avec un score DAS 28-VS moyen de 5,74 \pm 1,21 [3.9- 7.6] et un score DAS 28-CRP moyen de 5,54 \pm 1,24 [3.83 – 7.74].

37.5 % des patientes avaient une activité DAS 28 VS modérée (3.2 \leq DAS 28 < 5.1) et 62.5 % des patients étaient en forte activité (DAS 28 \geq 5.1).

Le TCZ a été prescrit en deuxième intention après une biothérapie antérieure chez 23 % des patientes et en monothérapie dans 76,5 % des cas.

Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 3 mois et 6 mois de traitement par Tocilizumab

Le syndrome inflammatoire biologique a nettement diminué à 3 mois et à 6 mois (figure 1 et 2).

Le score DAS 28 VS et CRP moyen a diminué significativement à 3 mois (P < 0,001) et à 6 mois (P < 0,001) (figure 3 et 4).

A trois puis à six mois du traitement par TCZ, une amélioration significative des différents paramètres d'évaluation de la réponse thérapeutique a été observée avec une progression continue dans le temps (tableau 1).

Evaluation de la réponse EULAR à 3 mois et à 6 mois

La figure 5 résume l'évaluation de la réponse EULAR à 3 mois et à 6 mois. Ainsi, le taux des patients bons répondeurs EULAR était de 93.75 % à 6 mois. Tous ces patients étaient en rémission clinico-biologique avec un DAS 28 < 2.6 et avec un delta DAS 28 > 1.2. Un seul malade était considéré comme non répondeur.

La littérature sur le sujet montre une bonne efficacité du Tocilizumab à induire une rémission ou un faible taux d'activité de la maladie qu'il soit pris en monothérapie ou après échec d'autres biothérapies [6]. Bien que notre étude ne concerne qu'un faible échantillon, les résultats semblent être en faveur des données de la littérature et encourage l'utilisation du TCZ chez nos patients marocains atteints de PR.

Nous n'avons pas étudié les facteurs prédictifs de la bonne réponse au TCZ chez nos patients, parce que l'échantillon était faible et il y avait un seul malade considéré non répondeur EULAR sous tocilizumab.

La tolérance au tocilizumab

En dehors d'une aggravation de la fonction rénale chez une patiente contre-indiquant chez elle la poursuite du traitement par TCZ, on n'a pas noté d'effet secondaire grave.

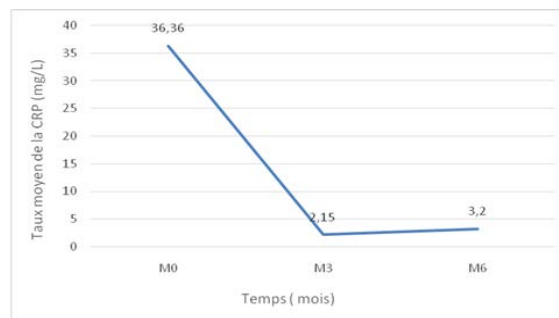


Figure 1 : Evolution de la CRP sous Tocilizumab

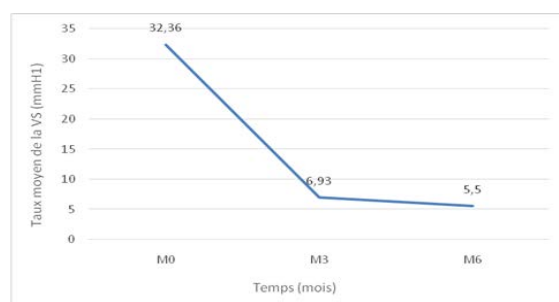


Figure 2 : Evolution de la VS sous Tocilizumab

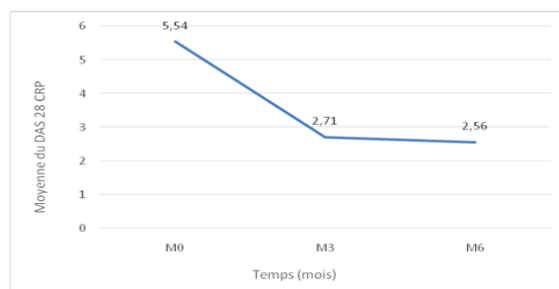


Figure 3 : Evolution du DAS 28 CRP sous Tocilizumab

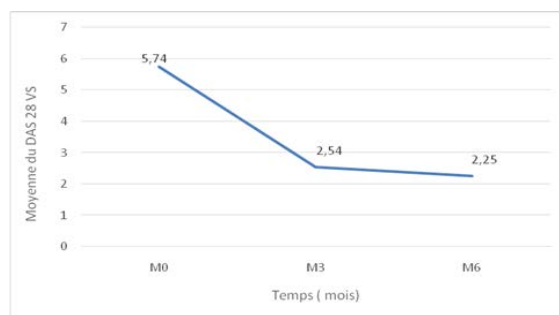


Figure 4 : Evolution du DAS 28 VS sous Tocilizumab

Tableau 1 : Evolution des différents paramètres d'évaluation thérapeutique du Tocilizumab

Paramètres	EVA DL (%)	CRP (mg/L)	VS (mmH1)	DAS 28 CRP	DAS 28 VS
M0	68,57	36,36	32,36	5,54	5,74
M3	39,29	2,15	6,93	2,71	2,54
M6	30,71	3,20	5,50	2,56	2,25
Test de Friedman (p)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

DISCUSSION

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a bénéficié des avancées considérables de la recherche fondamentale et clinique, ce qui a permis le développement de nouveaux traitements notamment l'immunothérapie ciblée. Les anti-TNF α ont prouvé leur

efficacité dans la PR, mais les cas de non-réponse ou d'échappement secondaire incitent à utiliser d'autres cibles thérapeutiques particulièrement le Tocilizumab. Les essais cliniques du TCZ ont largement prouvé son efficacité clinique et structurale. Les données sur la tolérance sont globalement rassurantes [1]. Cette étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du

Tocilizumab dans la vraie vie, chez les patients marocains atteints de PR. Il est difficile de comparer l'efficacité dans les essais cliniques faits avec des méthodologies différentes avec celle observée en pratique clinique. En prenant en considération ces différences, l'efficacité du Tocilizumab observée dans notre étude était comparable et parfois même supérieure à celle rapportée dans les essais cliniques.

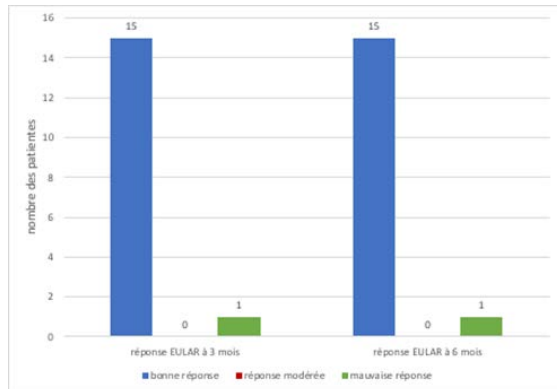


Figure 5 : Evolution du taux de réponse EULAR sous Tocilizumab

Dans notre étude, on a observé à 3 et à 6 mois, une efficacité croissante qui se traduit par une diminution des paramètres cliniques, biologiques, et une amélioration du DAS 28 VS et CRP chez 16 patients répondeurs EULAR et qui étaient considérés en rémission clinico-biologique. Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature bien que l'efficacité thérapeutique ait été évaluée à plus de 6 mois dans la plupart des études et incluaient un nombre plus important de patients que le notre. Sauf pour l'étude Japonaise [2] qui incluait un faible nombre de patients (n= 15) et qui rapportait les mêmes résultats en terme d'efficacité et de tolérance. Ainsi, l'étude de Chopin et al [3] retrouvait une amélioration moyenne du DAS 28 à 2.63 et une réponse EULAR chez 72.7 % (n=88) des patients à 6 mois, l'étude de Kihara et al [4] retrouvait une amélioration moyenne du DAS 28 à 3 et une réponse EULAR chez 49 % (n=158) des patients, de même l'étude de Lannone et al [5] rapportait le passage à la rémission chez 51 % (n=76) des patients à 6 mois. Dans ces 3 études, l'évaluation des patients était poursuivie et l'efficacité du tocilizumab à un an était nettement plus significative.

En ce qui concerne les facteurs de bonne réponse au TCZ, le faible nombre de patients dans notre étude ne nous a pas permis de faire cette analyse. Dans ce sens en faisant une revue de la littérature, certains paramètres étaient associés à une bonne réponse EULAR sous TCZ. Ainsi, Nakashima Y et al. [7] a montré un meilleur taux de bonne réponse EULAR dans le groupe de patients

naïfs de biomédicament. Selon les études ACT SURE [8] et TAMARA [9], le taux de rémission était meilleur chez les patients naïfs d'anti-TNF α . L'étude AMBITION [10] a montré plus de rémissions chez les patients dont la PR datait de moins de 2 ans que chez les patients dont la PR était plus ancienne. L'âge jeune des patients a été cité dans plusieurs études comme étant associé à une bonne réponse EULAR sous TCZ [11]. Il n'y avait pas de lien entre le caractère érosif de la PR, le statut immunologique et la rémission à six mois sous TCZ dans les grandes études contrôlées.

Comme pour tout traitement biologique, Le TCZ peut donner des effets secondaires, dont la majorité survient le plus souvent dans les 12 premiers mois d'utilisation. Dans la méta-analyse effectuée à partir des études pivots, l'incidence des effets secondaires était d'environ 10,2/100 patient année avec la posologie à 8 mg/kg/4 semaines [12] et l'incidence des infections sévères était de 4,5/100 patient année [13]. Les principales infections étaient les pneumonies et les cellulites. Des perturbations du bilan lipidique, hépatique et hématologique ont été observées chez les patients traités par le TCZ. Dans notre étude nous avons constaté une tolérance globale qui est bonne avec un seul arrêt du TCZ pour une atteinte de la fonction rénale. L'altération de la fonction rénale est un paramètre qui n'a pas été recensé dans la plupart des études qui rapportaient plus fréquemment des infections, des événements cardio-vasculaires, et une élévation des transaminases. Donc Il est difficile de lier cette atteinte directement à un effet du TCZ.

Notre étude, malgré les biais qu'elle peut contenir, surtout dû au fait qu'elle ait été menée en rétrospectif et avec un faible nombre de patients, confirme l'efficacité de la bonne tolérance du Tocilizumab chez les patients marocains atteints de PR. Cette efficacité porte sur une nette amélioration de l'activité de la maladie dès les premiers mois du traitement sur le plan clinique et biologique avec une grande chance d'atteindre la rémission à 6 mois.

Tout ceci conforte la place de ce traitement biologique dans l'arsenal thérapeutique de la PR, mais aussi incite à suivre avec des registres plus larges le devenir des patients sous TCZ afin de s'assurer de la bonne tolérance à plus long terme.

CONCLUSION

Notre étude confirme l'efficacité du Tocilizumab et sa bonne tolérance chez nos patients marocains atteints de PR. Il représente une alternative thérapeutique de choix. Ces résultats encouragent davantage son utilisation dans notre contexte marocain. 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 marocaine.

manuscript and provided approval for this final revised version.

SPONSORSHIP

Declared none.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

The participation of each author corresponds to the criteria of authorship and contributorship emphasized in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) of the [International Committee of Medical Journal Editors](#). Indeed, all the authors have actively participated in the redaction, the revision of the

REFERENCES

- [1] Ghita Harifi, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Jacques-Eric Gottenberg, Jean Sibilia. De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. *Revue du Rhumatisme*, Volume 77, Supplement 1, May 2010, Pages s32-s40
- [2] Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30 (7):1426-35.
- [3] Clément Chopin, Loïc Pauvele, Sarah Jaulerry, Pascal Brochot, Jean-Paul Eschard, Jean-Hugues Salmon et al. Effectiveness, therapeutic maintenance and reasons for stopping tocilizumab (TCZ): A retrospective and monocentric study in 88 patients followed for rheumatoid arthritis (RA) at the Reims university hospital. *Thérapie*, Volume 73, Issue 3, May–June 2018, Pages 231-236
- [4] Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Lunt M, Symmons DP et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):241-250
- [5] Lannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L, Favalli EG, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):315-321
- [6] Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct; 69(10):1484-1494
- [7] Nakashima Y., kondo M., Harada H. et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Modern Rheumatology*, 2010: 343-52
- [8] Bykerk V. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136.
- [9] Burmester GR1, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A.. Effectiveness and safety of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*, 2011 May; 70(5): 755-9.
- [10] Jones G1, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010; 69: 88-96.
- [11] Yamanaka H1, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol*. 2011 Apr;21(2):122-33
- [12] Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
- [13] Uda H, Saiki O. Tocilizumab Infusion Intervals Can be Extended to 5 or 6 Weeks in RA Patients Who Sustained Low Disease Activity By 4 Weeks Interval of Tocilizumab Infusion. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68