



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Stratégies de décroissance du tocilizumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : une étude rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 2016 à 18h00
au Pôle Formation

Par Renaud DESBARBIEUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Vincent GOËB – CHRU d'Amiens

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Peggy PHILIPPE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Anti-CCP	Anticorps anti-peptides citrullinés
CRP	Protéine C Réactive
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug <ul style="list-style-type: none">- <i>c</i>DMARD : <i>conventional</i> DMARD- <i>b</i>DMARD : <i>biological</i> DMARD
EMA	European Medicines Agency
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drugs Administration
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IL-6R α	Récepteur membranaire de l'interleukine 6
IL-6Rx	Récepteur soluble de l'interleukine 6
IPD	Interphalangienne distale (articulation)
IPP	Interphalangienne proximale (articulation)
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
LFL	Léflunomide
PR	Polyarthrite rhumatoïde

MCP	Métacarpophalangienne (articulation)
MTP	Métatarsophalangienne (articulation)
MTX	Méthotrexate
PA	Patients-année
SLZ	Salazopyrine
TCZ	Tocilizumab
TNF	Tumor Necrosis Factor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	5
II. Rôle de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde.....	7
III. Tocilizumab.....	8
A. Posologie et mode d'administration	
B. Efficacité du tocilizumab	
C. Tolérance du tocilizumab	
IV. Expériences d'arrêt et de diminution de doses	12
A. Expériences d'arrêt	
B. Expérience de réduction de doses.	
V. Objectifs.....	16
Matériels et méthodes	18
I. Matériel	18
A. Patients	
B. Méthodes de recueil	
II. Tests statistiques.....	22
Résultats	24
I. Profil des patients traités par tocilizumab.....	24
A. Données démographiques	
B. Traitements associés et traitements antérieurs	
C. Paramètres d'activité	
II. Profil des patients bénéficiant d'une décroissance	27
A. Groupe Décroissance - Efficacité	
B. Groupe Décroissance - Tolérance	

III. Réponse clinique	32
A. Variation du DAS 28 CRP à 12 mois	
B. Comparaison du DAS 28 CRP à 12 mois entre les groupes	
C. Maintien d'une rémission ou faible activité	
D. Traitements associés	
IV. Facteurs prédictifs	38
V. Critères secondaires	40
A. Reprise du traitement à posologie habituelle	
B. Correction des anomalies biologiques	
Discussion.....	45
Conclusion	59
Références bibliographiques	60

RESUME

Contexte : L'avènement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde a permis de réduire significativement l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, aboutissant à l'obtention d'une rémission chez une proportion non négligeable de patients. Peu de données sont cependant disponibles pour déterminer la faisabilité de la décroissance des biomédicaments et définir la stratégie à adopter une fois la rémission obtenue.

Méthode : Cette étude rétrospective et multicentrique s'est intéressée aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'IL-6) depuis au moins 6 mois, et plus particulièrement aux patients ayant fait l'objet d'une décroissance pour des raisons d'efficacité ou de tolérance. Les données ont été recueillies dans les principaux centres hospitaliers de la Région Hauts de France, à 3 mois, 6 mois et 12 mois de la décroissance.

Résultats : 337 patients ont été inclus dans l'analyse. 50 et 65 patients ont bénéficié d'une décroissance respectivement pour efficacité et mauvaise tolérance. A 12 mois, Le Δ DAS médian était de 0.45 ($p = 0.0002$) dans le groupe Efficacité et 0.04 ($p = 0.64$) dans le groupe Tolérance. Le DAS28 CRP du groupe Posologie habituelle était plus élevé que dans le groupe Efficacité (2.99 vs 2.10, $p < 0.0001$), mais restait identique à celui du groupe Tolérance (2.99 vs 2.87, $p = 0.6$). 31 patients (72%) du groupe Efficacité et 23 patients (36%) du groupe Tolérance ont pu maintenir une rémission ou une faible activité. Il n'y avait pas d'augmentation significative du méthotrexate ou de la corticothérapie dans les deux groupes ($p < 0.0001$). Le poids initial, une longue période de rémission ou de LDA avant la décroissance, un DAS28 CRP faible apparaissaient comme facteurs prédictifs de réponse favorable à 12 mois ($p = 0.016$, 0.012 et 0.0032). En cas de reprise du tocilizumab à posologie habituelle, il n'y avait pas de différence significative entre le DAS28 initial et le DAS28 à 3 mois ($p = 0.1563$ et 0.2197) et 6 mois de la reprise ($p = 0.8125$ et 0.8984).

Conclusion : Notre étude démontre la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de la décroissance du tocilizumab, permettant de maintenir une rémission ou une faible activité chez une majorité significative de patients, sans augmentation concomitante de la corticothérapie ou des traitements de fond conventionnels associés.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, touchant près de 200 000 personnes en France, avec une nette prédominance féminine.

Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale aboutissant à la constitution d'un pannus synovial. La destruction articulaire progressive qui en résulte est à l'origine de répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient.

Pendant très longtemps, les possibilités thérapeutiques ont reposé principalement sur les traitements dits « conventionnels » ou cDMARD (*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) associés aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde, ces dernières années ont vu apparaître le développement des biomédicaments, ciblant plus spécifiquement certains médiateurs de l'inflammation : cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6) et cellules de l'immunité (lymphocytes B et T).

Depuis 2009, l'arsenal thérapeutique de la PR s'est étoffé avec l'émergence d'un nouveau biomédicament, le tocilizumab (RoACTEMRA®). Il s'agit du premier anticorps monoclonal humanisé, se liant de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine 6 (IL-6R).

L'avènement de ces biomédicaments, et, avec eux, de stratégies thérapeutiques de plus en plus précoces et offensives, a profondément bouleversé l'approche thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, contribuant à réduire significativement l'activité de la maladie, l'évolution structurale et le recours aux corticoïdes, et par conséquent à améliorer indiscutablement la qualité de vie des patients.

D'un objectif visant autrefois à améliorer les symptômes, il est désormais possible de cibler des objectifs plus ambitieux de prévention des lésions structurales, de faible activité voire de rémission complète, laissant entrevoir la perspective d'une décroissance ou d'un arrêt complet des thérapeutiques.

En effet, si nous disposons de plusieurs années de recul et de données relativement rassurantes concernant la tolérance de ces biomédicaments, leur innocuité n'est pas pour autant complètement nulle, notamment vis-à-vis du risque infectieux ou carcinologique, confirmant l'importance des enjeux énoncés.

Parallèlement, les impératifs économiques auxquels nous sommes soumis en tant que professionnels de santé, nous incitent à privilégier une prise en charge thérapeutique plus sobre et parcimonieuse, objectif parfois difficilement conciliable avec le coût des biomédicaments.

Si la stratégie d'initiation de ces biomédicaments est désormais bien codifiée, il existe en revanche peu de données concernant la décroissance, l'espacement voire l'arrêt des biothérapies. La plupart des études repose sur des effectifs restreints, sans qu'il soit possible de dégager clairement des facteurs prédictifs de réponse favorable, ni de définir précisément les patients éligibles à de telles stratégies.

C'est dans ce contexte que s'inscrit cette étude rétrospective et multicentrique, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité des stratégies de diminution ou d'espacement du tocilizumab chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit également d'établir des facteurs prédictifs de réponse favorable à ces stratégies de décroissance, dans la mesure où l'identification d'un profil de patients répondeurs permettrait de mieux guider le praticien dans son projet de désescalade thérapeutique.

En cas d'échec et de reprise à la posologie initiale, il convient de s'assurer que cette stratégie n'ait pas eu de conséquence délétère sur l'activité de la maladie.

Nous nous intéresserons enfin à l'efficacité de cette stratégie de décroissance lorsqu'elle a été initiée en raison d'une mauvaise tolérance au traitement par tocilizumab.

I. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche principalement les femmes après 50 ans, même si la différence de sex-ratio tend à s'amenuiser avec l'âge.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs hormonaux, génétiques, immunologiques et environnementaux contribuant au développement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale. La destruction articulaire progressive qui en résulte est à l'origine de répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles importantes.

L'antigène responsable de la PR est encore inconnu, mais la très grande spécificité des anticorps anti-CCP (anti-peptides citrullinés) suggère une certaine richesse de cet antigène en résidus citrullinés.

Schématiquement, la physiopathologie de la PR peut être divisée en trois phases :

- Phase de déclenchement, impliquant principalement l'immunité innée (macrophages, mastocytes...).
- Phase inflammatoire faisant intervenir l'immunité acquise (lymphocytes B et T).
- Phase de destruction articulaire secondaire à l'intervention des cytokines (TNF α , interleukine 1 et 6...).

La membrane synoviale étant la cible de l'inflammation, les lésions élémentaires sont qualifiées de « synovites » (gonflement articulaire).

Classiquement, le tableau clinique est celui d'une polyarthrite bilatérale symétrique et nue, c'est-à-dire sans atteinte axiale ou extra-articulaire associée. Les douleurs sont d'horaire inflammatoire, responsables de réveils nocturnes et d'un dérouillage matinal de plus de 30 minutes.

Elles intéressent principalement les poignets, les articulations MCP et les IPP de façon symétrique avec une atteinte préférentielle des 2^{ème} et 3^{ème} rayons. Il existe un relatif respect des IPD. La douleur à la compression latérale des articulations MCP (*squeeze test*) est très évocatrice de PR débutante.

Les atteintes de l'avant-pied sont également fréquentes au stade débutant.

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde doit être le plus précoce possible, dans la mesure où la rapidité de la prise en charge conditionne l'efficacité du traitement, mais aussi le pronostic structural et fonctionnel.

Le traitement de la poussée repose principalement sur les AINS ou la corticothérapie orale voire intraveineuse.

Le traitement de fond conventionnel repose sur le méthotrexate, constituant la pierre angulaire du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, en permettant notamment une épargne cortisonique. Le méthotrexate sert également de molécule d'ancrage aux biothérapies. En effet, lorsque la PR reste active malgré un traitement conventionnel bien conduit, un biomédicament peut être proposé.

Le DAS 28 est le score d'activité le plus couramment utilisé en pratique courante pour évaluer l'activité du rhumatisme, l'efficacité du traitement et ainsi guider la prise en charge thérapeutique.

Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG), l'opinion globale du malade sur sa polyarthrite (EVA activité) et le syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP).

En fonction du score DAS 28, l'EULAR a défini différents niveaux d'activité du rhumatisme :

DAS 28 < 2.6	Rémission
2.6 < DAS 28 ≤ 3.2	Faible activité ou LDA (<i>Low Dose Activity</i>)
3.2 < DAS 28 ≤ 5.1	PR modérément active
DAS 28 > 5.1	PR très active

Critères d'activité selon l'EULAR

La réponse thérapeutique définie par l'EULAR, mesure l'évolution du DAS 28 au cours d'une période donnée :

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28		
	> 1.2	> 0.6 et ≤ 1.2	≤ 0.6
Faible	Bonne	Modérée	Nulle
Modérée	Modérée		
Forte		Nulle	

Critères de réponse thérapeutique selon l'EULAR

II. Rôle de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire produite par des types cellulaires très variés : lymphocytes B et T, monocytes et macrophages, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles ou encore chondrocytes. Cette glycoprotéine a été isolée lors de différents travaux de recherche portant sur la croissance des plasmocytomes ou encore sur la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes.

L'IL-6 joue un rôle majeur dans la phase aiguë de l'inflammation. Elle interagit avec des récepteurs membranaires (IL-6R α), exprimés de façon constitutive à la surface des cellules impliquées dans l'inflammation (monocytes, macrophages, hépatocytes ainsi que certains lymphocytes). On parle alors d'expression cellulaire restreinte. L'IL-6 est également capable d'interagir avec les cellules n'exprimant pas le récepteur membranaire, comme les synoviocytes, par le biais de récepteurs solubles (IL-6Rx). Il s'agit du « *trans-signalling* ».

Des taux élevés d'IL-6 et de récepteurs solubles à l'IL-6 (IL-6Rx) ont été mis en évidence dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, témoignant de l'implication de l'IL-6 dans la physiopathologie de la PR^{1,2}. En agissant sur de multiples cibles cellulaires, l'IL-6 est en effet impliquée dans les différentes phases de développement de la maladie, aiguë, immuno-inflammatoire et destructrice. Ainsi, en stimulant d'une part les fibroblastes et la formation du pannus synovial, et d'autre part la résorption osseuse par le biais des ostéoclastes, l'action de l'IL-6 aboutit aux destructions articulaires caractéristiques de la PR.

Mais ce pléiotropisme de l'IL-6 est également à l'origine de certaines manifestations systémiques observées au cours de la maladie.

L'IL-6 est en effet responsable d'une stimulation accrue de la production hépatique des protéines de l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène ou encore l'hepcidine³.

Elle interagit avec les précurseurs hématopoïétiques, favorisant les phénomènes de thrombocytose³.

Son action sur les ostéoclastes et les ostéoblastes aboutit à un accroissement de la résorption osseuse et contribue à la survenue d'une ostéoporose.

De par ses interactions avec l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'IL-6 induit des signes systémiques telles que la fièvre ou l'asthénie³.

Enfin, l'IL-6 intervient sur le métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase, conduisant à une augmentation de la fraction LDL du cholestérol, et à une diminution de la fraction HDL⁴. Elle augmente également la synthèse hépatique des triglycérides et du VLDL⁵.

Ainsi, par son action sur les plaquettes, le métabolisme lipidique et l'augmentation de la CRP, l'IL-6 accélère l'athérogénèse et pourrait participer à l'augmentation du risque cardiovasculaire observée au cours de la PR.

III. Tocilizumab

A. Posologie et mode d'administration

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les récepteurs de l'IL-6.

Commercialisé sous le nom de RoActemra®, le tocilizumab est indiqué dans les polyarthrites rhumatoïdes actives modérées à sévères, en cas d'échec ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (cDMARD), ou en cas d'échec d'un ou de plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Le tocilizumab peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite de ce dernier apparaît inadaptée⁶.

En France et en Europe, la posologie recommandée est de 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse, cette dose ayant notamment démontré une efficacité supérieure à la dose de 4mg/kg⁷⁻⁸. En cas d'anomalies de l'hémogramme ou de cytolysse hépatique, la posologie peut être diminuée à 4 mg/kg⁶.

Aux Etats-Unis en revanche, la *Food and Drug Administration* (FDA) recommande l'utilisation d'une posologie initiale de 4mg/kg, pouvant secondairement être augmentée à 8mg/kg en fonction de la réponse clinique⁹.

B. Efficacité du tocilizumab

Plusieurs études de phase III contrôlées et multicentriques ont démontré l'efficacité du tocilizumab :

- En première ligne de traitement, le tocilizumab en monothérapie est supérieur au méthotrexate, comme en attestent les données de l'étude AMBITION¹⁰.
- Les études OPTION¹¹ et LITHE¹² ont confirmé l'efficacité du tocilizumab comme traitement de deuxième ligne après échec du méthotrexate. L'étude TOWARD retrouvait des résultats similaires après échec des autres DMARD¹³.
- En troisième ligne de traitement, après échec d'un ou de plusieurs anti-TNF α , l'étude RADIATE¹⁴ n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le taux de rémission et ce quel que soit le nombre d'anti-TNF α reçus avant le traitement par tocilizumab.

L'efficacité du tocilizumab est donc établie, qu'il soit utilisé en monothérapie¹⁰, en association au MTX¹¹⁻¹² ou à un autre traitement de fond conventionnel¹³.

Etude	Population	Traitement	Effectif	Durée	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	Rémission DAS28 (%)
AMBITION	Naïve de MTX ou absence d'échec au MTX	TCZ 8mg/kg MTX	673	6 mois	70	44	28	33
					52	33	15	12
OPTION	Réponse inadéquate au MTX	TCZ 4mg/kg + MTX	622	6 mois	47.9	31	12	13
		TCZ 8mg/kg + MTX			58.5	44	22	28
		Placebo + MTX			26.5	11	2	1
LITHE	Réponse inadéquate au MTX	TCZ 4mg/kg + MTX	1190	2 ans	50.60	25	11	18
		TCZ 8mg/kg + MTX			56.30	32	13	33
		Placebo + MTX			27	10	2	4
TOWARD	Réponse inadéquate au MTX ou autres DMARDs	TCZ 8mg/kg + DMARD Placebo + DMARD	1220	6 mois	60.8 24.5	38 9	21 3	30 3
RADIATE	Réponse inadéquate aux anti-TNF α	TCZ 4mg/kg + MTX	489	6 mois	30.4	16.8	5	7.6
		TCZ 8mg/kg + MTX			50	28.8	12.4	30.1
		Placebo + MTX			10.1	3.8	1.3	1.6

Caractéristiques des principales études multicentriques contrôlées sur le tocilizumab. Source : HAS

Plusieurs études suggèrent par ailleurs une supériorité du tocilizumab comparativement aux anti-TNF α .

L'étude ADACTA démontre ainsi une supériorité du tocilizumab sur l'adalimumab chez les patients intolérants au méthotrexate, moyennant un profil de tolérance similaire¹⁵. Toutefois, le choix du comparateur est sujet à discussion, dans la mesure où la prescription de l'adalimumab en monothérapie n'est pas conforme aux recommandations actuelles, en raison notamment d'un risque d'immunogénicité.

Dans une étude observationnelle japonaise comparant le tocilizumab aux anti-TNF α , une réduction statistiquement plus importante du DAS28 est observée sous tocilizumab. A la différence de l'étude ADACTA, le recours à la monothérapie était plus faible aussi bien dans le groupe tocilizumab (28.1%) que dans le groupe anti-TNF (16.0%)¹⁶.

Un travail hollandais reposant sur une méta-analyse avec comparaisons indirectes, va également dans le sens d'une supériorité du tocilizumab comparativement aux autres biothérapies. Si aucune différence significative n'était mise en évidence sur les critères de réponse ACR20 ou ACR50, les taux de réponse ACR70 apparaissent nettement supérieurs sous tocilizumab¹⁷

C. Tolérance du tocilizumab

Si les données actuellement disponibles sont plutôt rassurantes quant à la tolérance du tocilizumab, il faut rappeler le risque infectieux et carcinologique auxquels peuvent exposer les biothérapies dont le tocilizumab n'est pas exempt.

1. Infections

Les infections des voies aériennes supérieures (rhinites, rhinopharyngites, pneumopathies...) constituent les effets indésirables les plus fréquents observés sous tocilizumab⁶.

En 2015, le registre observationnel français REGATE rapportait une incidence de 5.2/100 patients-années concernant les infections sévères sous tocilizumab¹⁸.

La tuberculose reste rare^{17,19} de même que les autres infections opportunistes.

Si ce risque est commun à tous les traitements immunosuppresseurs, il faut toutefois souligner une singularité propre au tocilizumab, à savoir l'atténuation voire l'absence des signes classiques d'infection (fièvre, hyperleucocytose, élévation de la CRP...),

rendant le praticien d'autant plus attentif vis-à-vis du risque infectieux et sur la nécessité d'une couverture vaccinale optimale.

2. Anomalies du bilan hépatique

Une augmentation des transaminases hépatiques est fréquemment rapportée sous tocilizumab, régressant le plus souvent à l'arrêt du traitement.

Après avoir adapté la posologie ou arrêté un traitement par méthotrexate, il est généralement recommandé d'arrêter le traitement en cas de cytolyse hépatique supérieure à 5 fois la normale (5N). Lorsque la cytolyse reste comprise entre 3 et 5 fois la normale (3 et 5 N), il est conseillé d'interrompre transitoirement le tocilizumab et d'envisager une reprise à la posologie de 4mg/kg lorsque les transaminases redeviennent inférieures à 3N⁶.

3. Anomalies de l'hémogramme

a) Neutropénie

Au cours d'un traitement par tocilizumab, peuvent survenir des neutropénies secondaires à une marginalisation des polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une diminution de leurs taux circulants.

Les neutropénies observées sous tocilizumab sont généralement modérées (grade I ou II) et transitoires, survenant au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement. Les neutropénies de grade III (inférieures à 1000/mm³) et de grade IV (inférieures à 500/mm³) sont rares voire exceptionnelles⁶.

b) Thrombopénie

Une thrombopénie inférieure à 100000/mm³ est fréquemment observée sous tocilizumab, sans qu'aucune complication hémorragique n'ait pour autant été observée.

4. Risque néoplasique

Les affections néoplasiques représentent la troisième cause de décès après les infections sévères et les affections cardiovasculaires.

Dans une étude reprenant les données de 5 études de phase III portant sur le tocilizumab, Genovese *et al.* retrouvaient un taux de néoplasie de 1.26/100 patients-années et 0.84/100 patients-années en excluant les carcinomes basocellulaires. Ces

taux sont comparables à ceux observés dans des populations de patients atteints de PR²⁰.

Ces données sont corroborées par celles du registre REGATE, retrouvant une incidence de 0.8/100 patients-années pour les néoplasies (hors tumeurs cutanées non mélaniques) survenant sous tocilizumab. Trois cas de lymphome ont également été rapportés.

5. Perforations digestives

Parmi les effets indésirables rapportés, les perforations digestives faisant suite à une diverticulite font vraisemblablement partie des plus redoutés par le praticien. Paradoxalement, alors que la diverticulite reste une complication peu fréquente sous tocilizumab, les perforations digestives sont encore plus rares, les données du registre français REGATE estimant leur prévalence à environ 0.5/100 patients-années. Il faut également souligner le rôle délétère des AINS et des corticoïdes dans la survenue de ce type de complications.

IV. Expériences d'arrêt et de diminution de dose.

A. Expériences d'arrêt.

1. Anti-TNF α

Si plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'effet de l'interruption des anti-TNF α au cours d'une polyarthrite rhumatoïde en rémission ou en faible activité (LDA), toutes retrouvaient des taux singulièrement élevés de rechute.

Dans l'étude japonaise RRR menée chez 114 PR en rémission ou en LDA traitées par infliximab, seuls 55% et 43% des patients maintenaient une LDA ou une rémission un an après l'interruption du traitement²¹.

L'étude HONOR incluait 69 PR en rémission depuis au moins 6 mois, traitées par adalimumab en association au méthotrexate. L'arrêt de l'adalimumab se soldait par une rechute à 1 an dans 43% des cas, lorsque respectivement 38% et 19% des patients maintenaient une rémission ou une LDA²².

Dans ces deux études, le maintien d'une rémission à 1 an était d'autant plus facilement obtenu que la PR était récente et que le DAS28 à l'arrêt du traitement était faible, introduisant la notion de « *deep remission* ». L'âge jeune semblait également

constituer un facteur prédictif de maintien. En cas de rechute, la reprise du biomédicament s'avérait efficace¹⁴⁻¹⁵.

En dépit d'un faible effectif, l'étude ADMIRE menée sur des patients en rémission et traités par adalimumab en association au méthotrexate, retrouvait des résultats tout aussi décevants à l'arrêt de l'adalimumab, la rémission n'étant maintenue que dans 33% des cas à 6 mois. A l'opposé, 94% des patients poursuivant l'association thérapeutique restaient en rémission²³.

Selon une méta-analyse de la Cochrane, l'arrêt des anti-TNF peut être considéré comme une stratégie nettement inférieure à la stratégie classique en termes d'activité, de progression structurale ou de retentissement fonctionnel²⁴

2. Abatacept

Les résultats observés à l'arrêt des anti-TNFα le sont également avec l'abatacept, comme le montrent les résultats de l'étude ORION portant sur 51 patients en rémission DAS et traités par abatacept depuis au moins deux ans.

Si les auteurs mettaient en avant l'absence de reprise de l'abatacept chez 65% des patients à 1 an, on assistait cependant à une reprise évolutive dans près de 60% des cas, et ce même après plusieurs années de traitement. Bien que non significative, on assistait à une progression structurale plus importante comparativement aux patients qui poursuivaient le traitement

Dans cette étude, un faible score HAQ et un faible taux de CRP apparaissaient comme prédictifs de rémission prolongée²⁵.

3. Tocilizumab.

L'étude DREAM est la première étude d'envergure s'intéressant au maintien d'une LDA ou d'une rémission à 1 an de l'arrêt du tocilizumab.

Dans cette étude incluant 187 patients atteints d'une PR établie et traités par tocilizumab en monothérapie, seuls 9% et 13% des patients parvenaient à maintenir une rémission ou une LDA²⁶.

Une étude observationnelle mexicaine rapportait le maintien d'une rémission chez 44% des patients à 1 an de l'interruption du tocilizumab. La rechute, définie par la réapparition d'une articulation tuméfiée, était observée dans 56% des cas et

survenait majoritairement dans les trois premiers mois. La reprise du tocilizumab permettait de retrouver rapidement une LDA ou une rémission²⁷.

Etude	Biomédicament	Effectif	Rémission à 1 an
RRR <i>Tanaka, ARD 2010</i>	Infliximab	114 PR DAS28 < 3.2 ; > 6 mois	49%
HONOR <i>Tanaka, ARD 2015</i>	Adalimumab	197 PR DAS28 < 2.6 ; > 6 mois	38%
ADMIRE <i>Chatzidionysiou, RMD Open 2016</i>		31 PR DAS28 < 2.6 ; > 3 mois	40% (6 mois)
ORION <i>Takeuchi, Rheumatology 2015</i>	Abatacept	34 PR DAS28 < 2.6 ; > 6 mois	41%
DREAM <i>Nashimoto, Mod Rheumatol</i>	Tocilizumab	187 PR DAS28 < 3.2 ; > 6 mois	13%
OPTION, <i>Vargas-Serafin, Rheumatology 2013</i>		45 PR DAS28 < 2.6 ; > 6 mois	40%

Expériences d'arrêt des biomédicaments

B. Expériences de réduction de dose.

Comme nous avons pu le constater, toutes les études évaluant l'arrêt d'une biothérapie dans la PR en rémission retrouvent un taux singulièrement élevé de rechutes, avec dans le meilleur des cas, un patient sur deux encore en rémission à 12 mois. Un résultat loin d'être satisfaisant pour le praticien.

Dans ce contexte, se pose légitimement la question d'une stratégie de réduction de dose ou d'espacement des biothérapies, afin de maintenir le maximum de patients en rémission ou faible activité.

1. Anti-TNF α

Les études ayant trait aux expériences de réduction de doses portent principalement sur l'étaNERCEPT (ENBREL®).

L'étude PRESERVE avait pour objectif de comparer trois stratégies thérapeutiques de *maintien* (MTX + ETN50mg), de *décroissance* (MTX + ETN25mg) et d'*arrêt* (MTX seul), chez des patients atteints d'une PR et traités initialement par étaNERCEPT 50mg en association au méthotrexate pendant au moins 6 mois.

Dans cette étude, si l'arrêt complet de l'étaNERCEPT entraînait une rechute dans près de 60% des cas, il est intéressant de noter que la stratégie de décroissance offrait quant à elle des résultats similaires à la stratégie de maintien (79.1% *versus* 82.6%)²⁸.

Dans une étude similaire menée chez 73 patients atteints d'une PR en faible activité et traités par étanercept en association au méthotrexate, van Vollenhoven *et al.* retrouvaient des résultats semblables à l'étude PRESERVE, avec une plus grande proportion de rémission ou de la LDA dans les bras *maintien* (52%) et *décroissance* (44%), comparativement au bras *arrêt* (13%).

L'EVA douleur, le nombre d'érosions et la durée d'exposition à l'étanercept apparaissaient comme facteurs prédictifs de réponse favorable.

Parmi les patients considérés en échec, la reprise du traitement à la posologie initiale permettait de récupérer une LDA dans 91% des cas.

Si cette étude ne permet pas de comparer directement la stratégie de décroissance à celle du maintien, elle tend cependant à valider la stratégie de réduction de dose plutôt que celle d'un arrêt complet de l'étanercept²⁹.

Ces données sont corroborées par une méta-analyse de la Cochrane²⁴. Bien que la LDA soit moins souvent maintenue après réduction de dose, une proportion non négligeable de patients parvient cependant à conserver une faible activité.

Ainsi, selon les auteurs, une diminution de 50% de la dose d'étanercept après 12 mois de LDA pourrait être considérée comme comparable à la stratégie classique, qu'il s'agisse de l'activité du rhumatisme, de la progression structurale ou du retentissement fonctionnel¹⁷.

2. Tocilizumab.

Quelques études portant sur les stratégies de réduction de dose ont été effectuées avec le tocilizumab.

Une étude rétrospective publiée en 2014, incluait 22 patients traités efficacement par tocilizumab pendant au moins 6 mois et pour lesquels une réduction de la posologie de 8 à 4mg/kg a été effectuée en raison d'une faible activité du rhumatisme. A 3 et 6 mois, respectivement 77 et 55% ont pu réduire la dose avec succès, sans conséquence notable sur l'activité de la maladie.

En cas d'échec, tous les patients ont retrouvé une faible activité après retraitement à la posologie de 8mg/kg³⁰.

Si l'étude confirmait la faisabilité de la réduction de dose chez une proportion non négligeable de patients, il n'y avait pas de données disponibles à 1 an de la

décroissance. Par ailleurs, compte tenu du faible effectif de l'étude, il n'était pas possible d'établir des facteurs prédictifs de réponse favorable.

Dans une autre étude rétrospective espagnole portant sur 67 patients traités par tocilizumab, une réduction de dose a pu être réalisée chez 25 d'entre eux, soit en raison d'une rémission DAS, soit en raison d'une neutropénie.

A l'issue d'un suivi moyen de 14 mois, 24 patients ont pu continuer le traitement par tocilizumab à posologie réduite, sans qu'aucune différence significative n'ait pu être mise en évidence concernant le DAS28. Seul 1 patient a dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables sévères³¹.

Il faut cependant tenir compte de l'hétérogénéité de la population étudiée, dans la mesure où certains patients ont reçu 6mg/kg puis 4mg/kg, alors que d'autres ont bénéficié uniquement d'une décroissance à 6mg/kg.

Il faut également souligner un DAS28 paradoxalement plus élevé avant la réduction de la posologie.

Plus récemment, une étude italienne incluait 10 sujets atteints d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par tocilizumab à la dose de 8mg/kg, en rémission clinique depuis au moins 6 mois. Après obtention de leur consentement, les malades étaient traités à la dose de 4 mg/kg.

Sept patients ont maintenu une rémission 1 an après la réduction de posologie, avec une très discrète augmentation des paramètres d'activité.

En cas d'échec, la reprise à la posologie de 8 mg/kg s'est accompagnée d'une récupération de l'état de rémission clinico-biologique.

Les auteurs disposaient également des données échographiques avec un score de synovites qui est resté stable au cours du suivi³².

Bien que menée sur un faible effectif, cette étude vient corroborer les données des études précédentes, en soulignant le maintien potentiel de la rémission après passage du tocilizumab de la dose de 8 à 4 mg/kg, et surtout, en cas de rechute, la récupération de l'état de rémission en reprenant la posologie habituelle du tocilizumab.

V. Objectifs

Force est de reconnaître qu'il n'y a donc à l'heure actuelle aucune stratégie thérapeutique claire à proposer aux patients traités par biothérapie dans le cadre d'une

polyarthrite rhumatoïde en rémission ou en faible activité. De même, il est actuellement impossible de définir les patients potentiellement éligibles à de telles stratégies.

C'est dans ce contexte que s'inscrit cette étude rétrospective et multicentrique, s'intéressant aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab depuis au moins 6 mois.

Une attention toute particulière est portée aux patients ayant fait l'objet d'une diminution de dose ou éventuellement d'un espacement, soit pour des raisons d'*efficacité* (patients en rémission ou en faible activité), soit pour des raisons de *tolérance* (neutropénie, thrombopénie, anomalies du bilan hépatique, infections...)

Dans un premier temps, il s'agit d'évaluer l'activité du rhumatisme après diminution ou espacement du tocilizumab comparativement à l'activité initiale ainsi qu'à celle des patients restés à la posologie habituelle. L'objectif étant de déterminer si cette stratégie de décroissance se traduit par une reprise de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.

En cas de réponse favorable, nous tenterons d'identifier des facteurs prédictifs, qui permettraient de guider au mieux le praticien dans sa stratégie de désescalade thérapeutique.

Dans le cas contraire, il importe de déterminer le délai de survenue et les facteurs associés à une rechute. Il importe également de s'assurer que la diminution ou l'espacement du tocilizumab n'a pas compromis son efficacité ultérieure, et que la reprise à la posologie initiale permet de retrouver une rémission ou une faible activité.

Enfin, chez les patients pour lesquels une décroissance du tocilizumab a été initiée pour des raisons de tolérance, nous nous attacherons à établir si cette stratégie a permis une correction des anomalies constatées sans préjudice notable sur l'activité du rhumatisme.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériel

A. Patients

Notre étude s'est intéressée aux patients présentant une polyarthrite rhumatoïde traitée par tocilizumab entre 2010 et 2015 dans la Région Nord - Pas de Calais - Picardie

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde répondait aux critères ACR de 1987 ou aux critères ACR/EULAR 2010.

Afin de sélectionner une population de malades chez qui le tocilizumab était susceptible d'être efficace, nous n'avons retenu que les patients ayant reçu une durée minimale de traitement de 6 mois.

Les patients ayant débuté le tocilizumab avant 2010 dans le cadre d'un protocole d'étude, mais qui le poursuivaient au 1^{er} Janvier 2010 ont été inclus.

Tous les patients traités par tocilizumab pour une autre indication (PPR, rhumatisme psoriasique ou plus rarement spondylo-arthrite axiale) étaient exclus.

Tous les patients ayant reçu d'emblée un traitement par tocilizumab à la posologie de 4mg/kg, quelle qu'en soit la raison, étaient exclus.

B. Méthodes de recueil

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique, menée sur les sites du CHRU de Lille, du CHRU d'Amiens, du Centre Hospitalier de Valenciennes et de l'Hôpital Saint-Philibert à Lomme (GHICL).

Nous nous sommes procuré la liste des patients traités par tocilizumab entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2015, par l'intermédiaire du Département

d'Information Médicale (DIM) et de la Pharmacie Centrale des différents sites hospitaliers.

Le profil des patients traités par tocilizumab a été étudié. Les données ont été recueillies entre le 3 Novembre 2005 et le 31 Décembre 2015, à l'aide des dossiers papier et informatisés des patients, des courriers médicaux et des cahiers de protocole.

Nous avons évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab chez les patients restés à la posologie de 8mg/kg à différentes périodes du suivi, en recueillant les données cliniques et biologiques des patients à l'instauration du traitement, puis à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'introduction du traitement.

Les données clinico-biologiques des patients ayant bénéficié d'une diminution de dose (4 ou 6mg/kg) ou d'un espacement des perfusions ont quant à elles été recueillies à l'instauration du traitement, au moment de la décroissance, puis à 3 mois, 6 mois et 12 mois de la décroissance.

3. Données clinico-biologiques

Les données clinico-biologiques ont été colligées à partir de l'analyse des dossiers médicaux hospitaliers des patients, de la lecture des courriers de consultation et d'hospitalisation de jour.

L'ensemble des données recueillies est détaillé page suivante.

Le score HAQ, l'existence d'un tabagisme actif lors de l'introduction du tocilizumab, l'existence de synovites actives à l'échographie et la progression radiographique n'ont pu être recueillis faute de données suffisantes.

2. Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité a été effectuée à 3 mois, 6 mois et à 12 mois de l'introduction du tocilizumab pour les patients restés à la posologie habituelle de 8mg/kg.

Pour les patients ayant bénéficié d'une diminution de dose (6 ou 4mg/kg) ou d'un espacement, l'évaluation de l'efficacité était effectuée à 3 mois, 6 mois et à 12 mois de la décroissance.

L'efficacité clinique était évaluée par le calcul du DAS 28 CRP et du Δ DAS 28 correspondant à la différence entre le DAS 28 initial et le DAS 28 à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Lors du diagnostic :

- Age et sexe
- Tabagisme actif
- Caractéristiques de la polyarthrite : séroposivité pour le facteur rhumatoïde (FR) et/ou les anticorps anti-CCP, caractère érosif ou non.

Lors de l'introduction du traitement par tocilizumab :

- Age
- Poids
- Durée d'évolution de la maladie
- Nombre de biothérapies antérieures
- Association éventuelle au méthotrexate ou à un autre DMARD et posologie utilisée
- Association éventuelle à une corticothérapie systémique et posologie utilisée
- Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Paramètres d'activité du rhumatisme :
 - Evaluation de l'activité par le patient (EVA activité)
 - Nombre d'articulations douloureuses (NAD)
 - Nombre d'articulations gonflées (NAG),
 - VS et CRP
 - Score DAS28 CRP, prenant en compte les 4 variables précédentes

A chaque étape du suivi :

- Traitement en monothérapie ou en association
- Posologie éventuelle du méthotrexate
- Posologie éventuelle de la corticothérapie
- Prise éventuelle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Recours éventuel à un geste infiltratif
- Paramètres d'activité du rhumatisme :
 - Evaluation de l'activité par le patient (EVA activité)
 - Nombre d'articulations douloureuses (NAD)
 - Nombre d'articulations gonflées (NAG),
 - CRP
 - Score DAS28 CRP, prenant en compte les 4 variables précédentes
- Paramètres de tolérance :
 - Présence ou non d'une anémie
 - Présence ou non d'une neutropénie (grade)
 - Présence ou non d'une thrombopénie (grade)
 - Présence ou non d'une cytolyse hépatique (grade)
 - Présence ou non d'une insuffisance rénale
 - Survenue d'une complication infectieuse sévère

Caractéristiques clinico-biologiques recueillies aux différentes étapes du suivi

L'efficacité était également évaluée par le nombre de patients en rémission (DAS 28 < 2,6) ou en LDA (DAS 28 < 3,2) à 12 mois.

1. Evaluation de la tolérance

Les effets secondaires survenus sous tocilizumab ont été recueillis à partir des courriers médicaux : cytopénies, perturbations du bilan hépatique ou altération de la fonction rénale, survenue d'une complication infectieuse...

Concernant les cytopénies, l'importance de la neutropénie et de la thrombopénie selon la classification OMS était également recueillie.

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
PNN (/mm ³)	> 2000	1500-2000	1000-1500	500-1000	< 500
Plaquettes (/mm ³)	> 100 000	75 000-100 000	50 000-75 000	25 000-50 000	< 25 000

Classification des cytopénies selon l'OMS

2. Modalités d'administration du tocilizumab

Pour les patients restés à posologie habituelle, le tocilizumab était administré à raison d'une perfusion de 8mg/kg toutes les 4 semaines, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients bénéficiant d'une réduction de dose recevaient une perfusion de 4 ou 6mg/kg toutes les 4 semaines.

Quelques patients ont bénéficié d'un espacement des perfusions, recevant une injection de 8mg/kg toutes les 5, 6, 7 ou 8 semaines selon les cas.

De façon exceptionnelle, certains patients ont bénéficié d'une réduction de dose puis d'un espacement et inversement. Dans ce cas précis, ils étaient inclus chronologiquement soit dans le groupe diminution de dose, soit dans le groupe espacement.

3. Groupes de traitement.

A l'issue du recueil, trois principaux groupes de traitement pouvaient donc être distingués :

- **Groupe « Posologie habituelle »**, constitué par les patients restés à posologie habituelle et n'ayant bénéficié d'aucune décroissance au cours du suivi.

- **Groupe « Décroissance – Efficacité »**, incluant les patients ayant bénéficié d'une diminution de dose ou d'un espacement des perfusions pour des raisons d'efficacité.
- **Groupe « Décroissance – Tolérance »**, incluant les patients ayant bénéficié d'une diminution de dose en raison d'une mauvaise tolérance du tocilizumab.

Les patients ne pouvaient appartenir qu'à un seul groupe. Ainsi, les patients ayant bénéficié d'une décroissance du tocilizumab pour des raisons d'efficacité et de tolérance, étaient répartis dans le groupe « Décroissance – Efficacité » ou dans le groupe « Décroissance – Tolérance », en fonction du motif qui apparaissait comme le plus décisif dans la décision d'entreprendre une telle stratégie.

II. Tests statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre les mesures de paramètres quantitatifs à différents temps de suivi et la valeur à T0 ont été réalisées à l'aide de test de Student et de Wilcoxon appariés

Les comparaisons des deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs nominaux, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. La comparaison entre trois groupes a été réalisée à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Profil des patients traités par tocilizumab

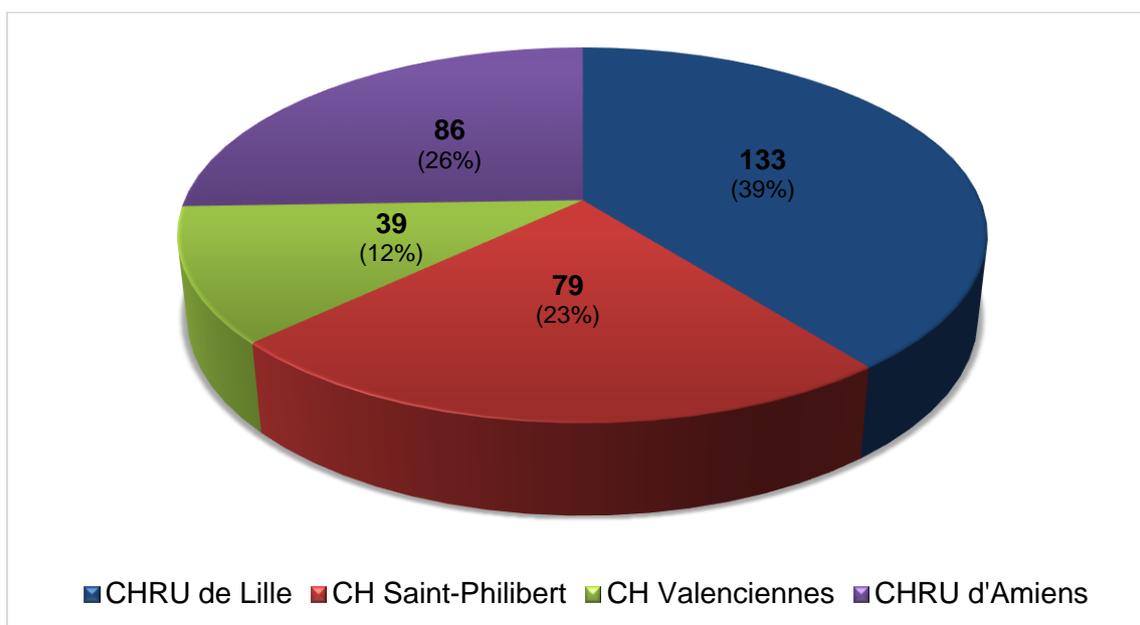
A. Données démographiques

Trois cents soixante-six dossiers de patients traités par tocilizumab ont été analysés : 143 au CHRU de Lille, 104 au CHRU d'Amiens, 80 au Centre Hospitalier de Saint-Philibert et 39 au Centre Hospitalier de Valenciennes.

Vingt-neuf patients ont été exclus : 10 au CHRU de Lille, 14 au CHRU d'Amiens et 1 au Centre Hospitalier de Valenciennes. Parmi eux, 15 patients ont reçu moins de 6 mois de traitement, 10 ont bénéficié du tocilizumab d'emblée à la dose de 4mg/kg et 2 ont été exclus en raison d'un trop grand nombre de données manquantes.

Au total, 337 patients ont donc été inclus dans l'analyse finale (Cf. **Figure 1**)

Figure 1 : Répartition des patients traités par TCZ en fonction du site hospitalier



Il y avait 255 femmes (75.67%) pour 82 hommes (24.33%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 43 ans (Cf. **Tableau 1**).

Au moment de l'introduction du tocilizumab, la polyarthrite rhumatoïde évoluait en moyenne depuis 12 ans, pour un âge moyen de 56 ans.

Une intoxication tabagique active était relevée dans 29% des cas au moment du diagnostic.

La polyarthrite était séropositive pour les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-CCP respectivement dans 79 et 85% des cas. Elle était érosive dans 78% des cas.

B. Traitements associés et traitements antérieurs

1. Traitements associés

a) DMARDs conventionnels

Le tocilizumab était administré en monothérapie chez 155 patients (46%).

Cent quatre-vingts un patients (54%) bénéficiaient d'un traitement en association à un cDMARD. Il s'agissait majoritairement du méthotrexate pour 139 patients (77%) prescrit à la posologie moyenne de 14mg/semaine.

Suivaient le léflunomide pour 38 patients (21%) et la salazopyrine pour 3 patients (2%). Un seul patient était traité par azathioprine (IMUREL®).

b) Corticothérapie et AINS

Une corticothérapie était associée chez 209 patients (62%), avec une posologie moyenne de 11mg/jour.

En revanche, le recours aux AINS n'était relevé que chez 65 patients (20%).

2. Biothérapies antérieures

Avant l'introduction du tocilizumab, 268 patients (80%) ont bénéficié d'au moins une autre biothérapie, avec en moyenne un recours à 2 biomédicaments.

C. Paramètres d'activité.

Lors de l'introduction du tocilizumab, le DAS28 CRP moyen était de 4.93. La CRP était en moyenne de 28mg/L et la VS à la première heure de 35mm. Les données étaient manquantes respectivement pour 4, 5 et 31 patients.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients lors de l'introduction du tocilizumab

Population générale	
Effectif	N = 337
Sexe	Homme = 82 (24%) Femme = 255 (76%)
Age moyen (années)	56 (\pm 13.61)
Poids moyen (kg)	72.29 (\pm 17.54)
Tabagisme actif *	N = 81 (29%)
Caractéristiques de la PR :	
FR +	N = 261 (79%)
Anti-CCP +	N = 264 (85%)
Erosive	N = 256 (78%)
Durée moyenne d'évolution de la PR (années)	12.42 (\pm 10.86)
Biothérapies antérieures	268 (80%)
<i>Nombre moyen</i>	1.81 (\pm 1.37)
Traitements associés :	
Monothérapie	N = 155 (46%)
Association	N = 181 (54%)
- Méthotrexate	139 (77%)
- Léflunomide	38 (21%)
- Salazopyrine	3 (2%)
- Azathioprine	1 (<0.1%)
Corticothérapie	N = 209 (62%)
<i>Posologie moyenne (mg/jour)</i>	11 (\pm 7.07)
AINS	N = 65 (20%)
Paramètres d'activité :	
EVA maladie (/100)	65.49 (\pm 19.82)
NAD (/28)	9 (\pm 6.88)
NAG (/28)	5 (\pm 4.24)
VS (mm)	35 (\pm 28.62)
CRP (mg/L)	27.93 (\pm 36.46)
	13.85 (5.0 – 36.85)
DAS 28 CRP	4.93 (\pm 1.18)

* Tabagisme actif au moment du diagnostic ; FR = facteurs rhumatoïdes ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulations gonflées.

II. Profil des patients bénéficiant d'une décroissance

A. Groupe Décroissance – Efficacité

1. Données cliniques et démographiques

Cinquante patients (15%) ont bénéficié d'une décroissance du tocilizumab pour des raisons d'efficacité. Il s'agissait majoritairement de réductions de dose (44 patients – 88%). Un espacement des perfusions a été observé chez 6 patients (12%) (Cf. **Tableau 2**)

Les femmes étaient plus souvent représentées avec 35 femmes (70%) contre 15 hommes (30%).

La polyarthrite était séropositive pour les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-CCP dans 90% et 88% des cas respectivement. Elle était érosive chez 40 patients (82%).

Lors de la diminution du tocilizumab, le traitement était administré en monothérapie dans 52% des cas. Lorsqu'il était prescrit en association à un cDMARD, il s'agissait majoritairement du méthotrexate (92%) à la posologie moyenne de 13mg/semaine.

Une corticothérapie était associée chez 4 patients (8%) avec une posologie moyenne de 3.75mg/jour. Le recours aux AINS était également observé chez 4 patients (8%).

2. Données de tolérance

Parmi les patients du groupe « Décroissance – Efficacité », seuls 7 patients présentaient une neutropénie. Une thrombopénie de grade 2 était relevée chez 2 patients et une insuffisance rénale chez un seul patient.

Aucun patient ne présentait d'infection sévère ou de cytolyse hépatique.

3. Paramètres d'activité.

Lors la décroissance du tocilizumab, le DAS28 CRP moyen était de 1.60. La CRP était en moyenne de 1.34mg/L et la VS à la première heure de 5mm.

L'intégralité des patients était en rémission ou en LDA selon les critères EULAR, avec une durée moyenne de 20 mois : 48 patients en rémission DAS (96%) contre 2 patients en LDA (4%).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients lors de la décroissance du tocilizumab

	Groupe Décroissance - Efficacité	Groupe Décroissance - Tolérance
Effectif	N = 50 (15%)	N = 65 (19%)
<i>Réduction de dose</i>	n = 44	n = 64
<i>Espacement</i>	n = 6	n = 1
Sexe		
Homme	15 (30%)	14 (22%)
Femme	35 (70%)	51 (78%)
Poids moyen (kg)	72.50 (17.39)	72.86 (18.25)
Tabagisme actif *	N = 10 (20%)	N = 11 (17%)
Caractéristiques de la PR :		
FR +	N = 44 (90%)	N = 47 (77%)
Anti-CCP +	N = 37 (88%)	N = 49 (84%)
Erosive	N = 40 (82%)	N = 55 (87%)
Age moyen (années)	59 (±14.13)	60 (±12.48)
Durée moyenne d'évolution de la PR (années)	12.32 (±6.84)	14.89 (±9.70)
Durée du traitement par TCZ (mois)	32.50 (±21.10)	17.24 (±17.79)
Biothérapies antérieures	N = 35 (70%)	N = 54 (84%)
<i>Nombre moyen</i>	1.48 (±1.33)	1.95 (±1.37)
Traitements associés :		
Monothérapie	N = 26 (52%)	N = 40 (63%)
Association	N = 24 (48%)	N = 24 (37%)
- Méthotrexate	22 (92%)	16 (67%)
- Léflunomide	2 (8%)	6 (25%)
- Salazopyrine	0	2 (8%)
Corticothérapie	N = 4 (8%)	N = 27 (42%)
<i>Posologie moyenne (mg/jour)</i>	3.75 (±0.95)	9.83 (±9.06)
AINS	N = 4 (8%)	N = 1 (2%)
Données de tolérance		
Neutropénie	N = 7	N = 31
- Grade 0	0	0
- Grade 1	3	4
- Grade 2	4	12
- Grade 3		15
- Grade 4		
Thrombopénie	N = 2	N = 11
- Grade 0	0	9
- Grade 1	2	2
- Grade 2		
- Grade 3		
- Grade 4		
Cytolyse hépatique		N = 8
Insuffisance rénale	N = 1	N = 1
Infections		N = 6
- Sévères		4
- Bénignes		2
Autres		N = 6
Paramètres d'activité		
EVA maladie (/100)	18.68 (±16.82)	38.50 (±24.73)
NAD (/28)	0.40 (±0.78)	3.30 (±4.06)
NAG (/28)	0.20 (±0.57)	1.90 (±2.40)
VS (mm)	5 (±4.84)	12 (±15.43)
CRP (mg/L)	1.34 (±1.73)	6.86 (±11.60)
DAS 28 CRP	1.60 (±0.54)	3.04 (±1.24)
Rémission/LDA	N = 50 (100%)	N = 35 (54%)
<i>Rémission</i>	n = 48 (96%)	n = 23 (36%)
<i>LDA</i>	n = 2 (4%)	n = 12 (18%)
Durée moyenne de la rémission/LDA (mois)	20.42 (±14.64)	8.43 (±10.50)

* Tabagisme actif au moment du diagnostic ; FR = facteurs rhumatoïdes ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulations gonflées ; LDA = *Low Dose Activity*.

B. Groupe Décroissance – Tolérance

1. Données cliniques et démographiques

Soixante-cinq patients (19%) ont bénéficié d'une décroissance du tocilizumab pour des raisons de tolérance. Seul 1 patient a bénéficié d'un espacement, les 64 patients restants ayant tous bénéficié d'une réduction de la posologie à 4mg/kg (Cf. **Tableau 2**).

Il s'agissait majoritairement de femmes (51 patientes, soit 78%).

La polyarthrite était séropositive pour les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-CCP dans 77% et 84% des cas respectivement. Elle était érosive chez 55 patients (87%).

Lors de la diminution du tocilizumab, le traitement était administré en monothérapie chez 40 patients soit 63% des cas. Chez les 24 patients où le tocilizumab était prescrit en association à un cDMARD, il s'agissait du méthotrexate dans 67% des cas à la posologie moyenne de 12mg/semaine.

Une corticothérapie était associée chez 27 patients (42%) avec une posologie moyenne de 9.83mg/jour.

Le recours aux AINS était observé chez un seul patient (2%).

2. Données de tolérance

Parmi les patients du groupe « Décroissance – Tolérance », 31 patients ont bénéficié d'une réduction de dose en raison d'une neutropénie : 4 pour une neutropénie de grade 1, 12 pour une neutropénie de grade 2 et 15 pour une neutropénie de grade 3.

Une diminution pour thrombopénie a été réalisée pour 11 patients : 9 pour une thrombopénie de grade 0 et 2 pour une thrombopénie de grade 1.

Six patients ont bénéficié d'une réduction de dose en raison de complications infectieuses :

- Infections bénignes récidivantes chez 2 patients : infections urinaires, infections des voies aériennes supérieures récidivantes.
- Infections sévères chez 4 patients : ostéoarthrite du pied (2 patients), angiocholite lithiasique (1 patiente), infections cutanées et ORL récidivantes (1 patient)

Une diminution de la posologie a été effectuée en raison d'une cytolyse hépatique chez 8 patients, d'insuffisance rénale pour 1 patient.

Cinq patients ont bénéficié d'une réduction de dose pour un autre motif : lymphopénie (2 patients), syndrome coronarien aigu (1 patient), prise de poids (1 patient), demande du patient (1 patient).

Enfin, un espacement a été observé chez une seule patiente en raison d'une neutropénie fluctuante entre les perfusions.

Les données étaient manquantes pour deux patients.

3. Paramètres d'activité.

Lors de la décroissance du tocilizumab, le DAS28 CRP moyen était de 3.04. La CRP était en moyenne de 6.86mg/L et la VS à la première heure de 12mm.

Trente-cinq patients (54%) étaient en rémission ou en LDA selon les critères EULAR avec une durée moyenne de 8 mois : 23 patients en rémission DAS (36%) contre 12 patients en LDA (18%).

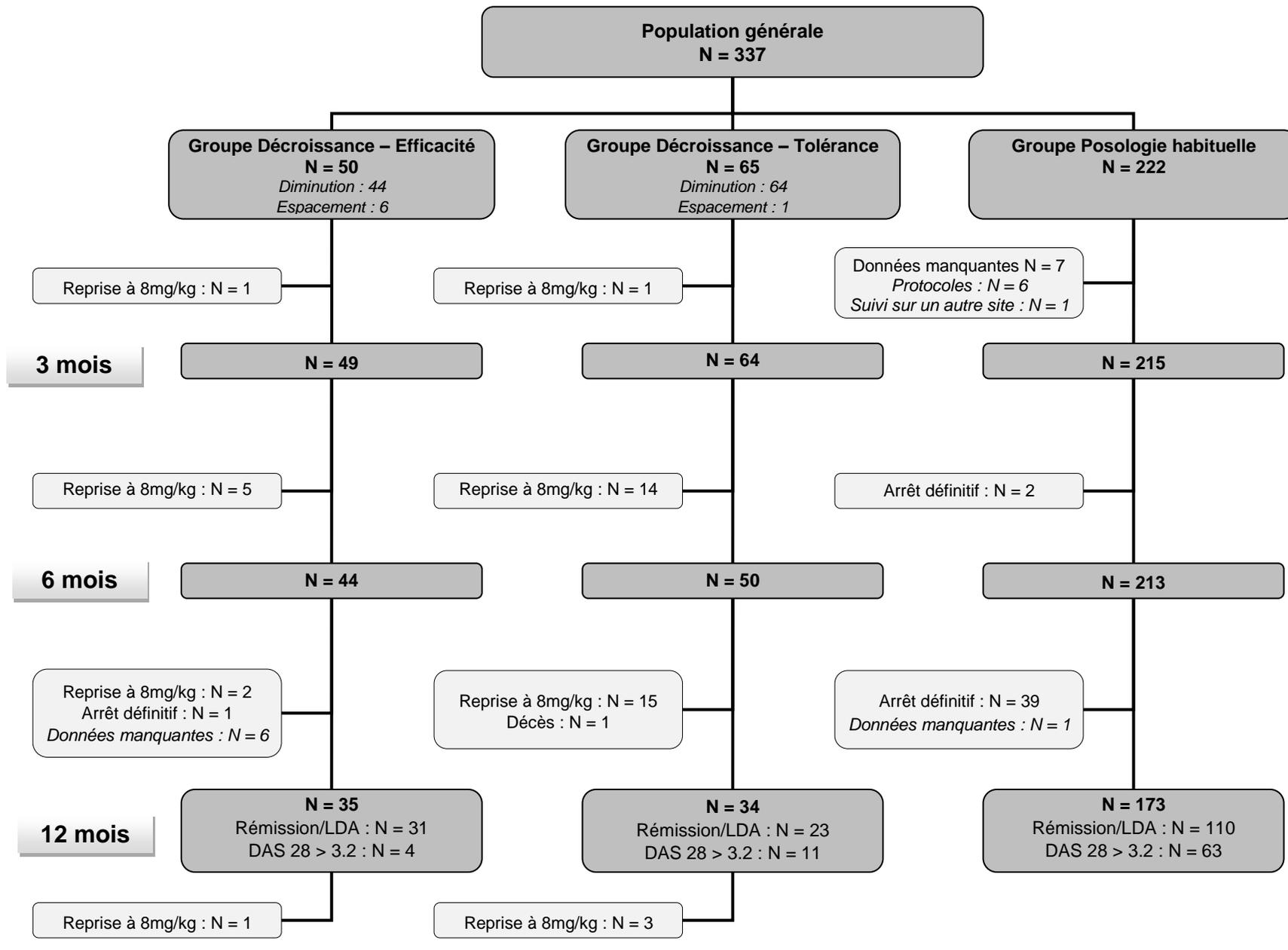


Figure 2 : Diagramme de flux des patients traités par tocilizumab

III. Réponse clinique

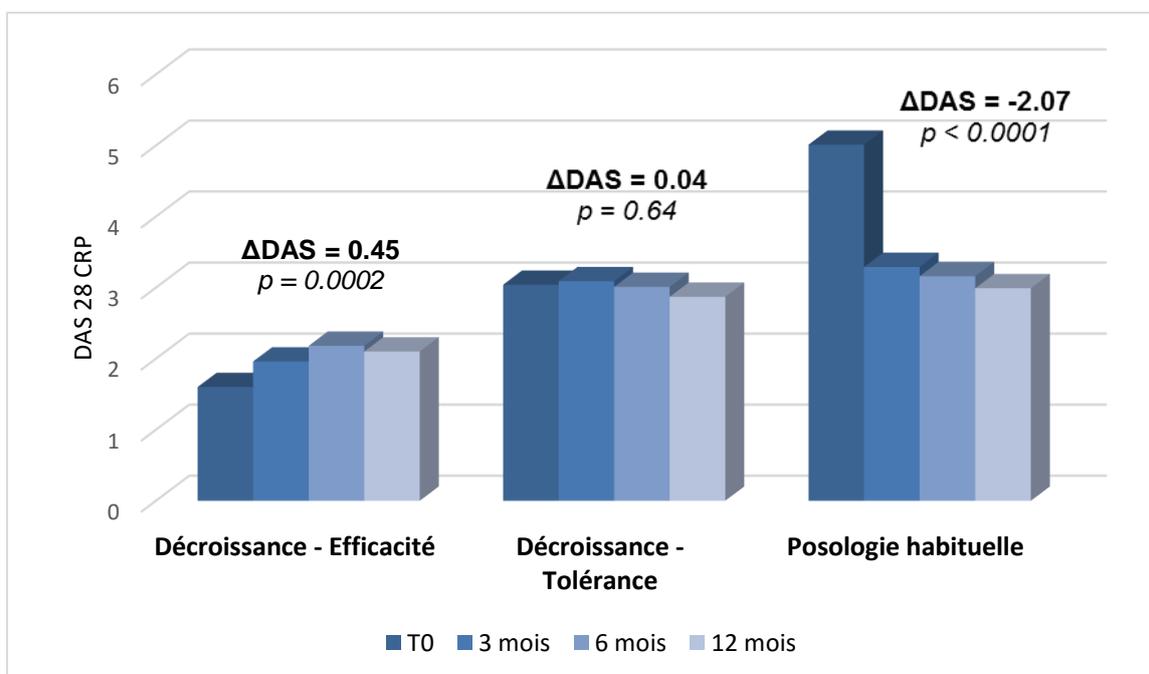
A. Variation du DAS 28 CRP à 12 mois.

A 12 mois, le DAS28 CRP était significativement différent dans le groupe Posologie habituelle avec Δ DAS médian de -2.07 ($p < 0.0001$).

Dans le groupe Décroissance – Efficacité, il existait une variation significative du DAS28 CRP à 12 mois avec un Δ DAS médian de 0.45 ($p = 0.0002$).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative dans le groupe Décroissance – Tolérance, avec une médiane à 0.04 ($p = 0.64$), probablement en raison du faible nombre de patients poursuivant la décroissance à 12 mois.

Figure 3 : Variation du DAS 28 CRP à 3, 6 et 12 mois.

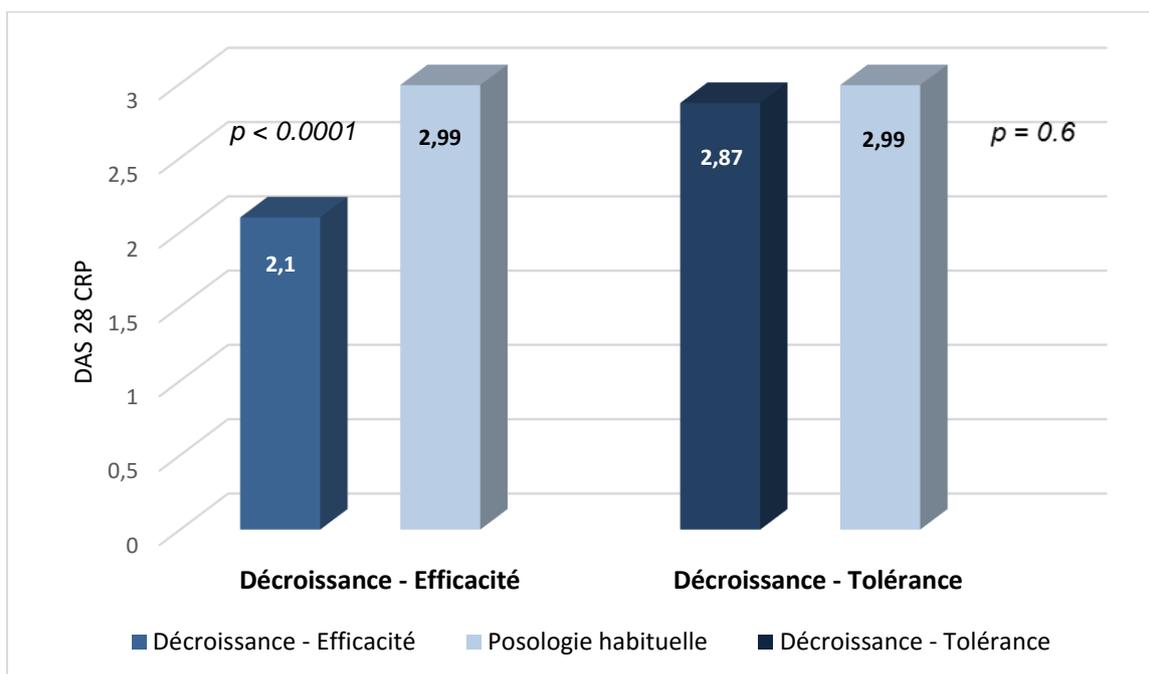


B. Comparaison du DAS28 CRP à 12 mois entre les groupes.

Après 12 mois, le DAS28 CRP était significativement plus élevé dans le groupe Posologie habituelle que dans le groupe Décroissance – Efficacité (2.99 vs 2.10, $p < 0.0001$).

Cette différence n'était pas retrouvée entre les groupes Posologie habituelle et Décroissance – Tolérance (2.99 vs 2.87, $p = 0.6$).

Figure 4 : Comparaison du DAS 28 CRP à 12 mois entre les différents groupes de traitement.



C. Maintien d'une rémission ou faible activité.

1. Groupe Décroissance – Efficacité

A l'issue des 12 mois de suivi, 31 patients (72%) ont pu maintenir une rémission (27 patients) ou une faible activité (4 patients).

A l'inverse, l'échec de la stratégie de décroissance était noté chez 12 patients (28%) :

- Quatre patients (9%) n'étaient plus en rémission ou faible activité à 12 mois, se traduisant par la reprise du tocilizumab à la posologie habituelle chez un seul patient.
- Huit patients (19%) ont repris le tocilizumab à la posologie habituelle avant la fin du suivi en raison d'une perte d'efficacité.

Une patiente a dû interrompre définitivement le tocilizumab au cours du suivi, en raison de la survenue d'une réaction anaphylactique.

Enfin, les données à 12 mois n'étaient pas disponibles chez 6 patients en raison d'une décroissance entreprise peu de temps avant la fin du suivi.

2. Groupe Décroissance – Tolérance

A l'issue des 12 mois de suivi, 23 patients (36%) étaient en rémission (16 patients) ou en faible activité (7 patients).

Sur les 23 patients initialement en rémission, seuls 12 patients parvenaient à la maintenir. De même, sur les 12 patients en LDA au moment de la décroissance, 4 patients seulement étaient toujours en faible activité aux termes du suivi.

Entre temps, 7 patients avec un DAS 28 CRP supérieur à 3.2 parvenaient à atteindre une rémission (4 patients) ou une faible activité (3 patients) à 12 mois.

L'échec de la stratégie de décroissance était noté chez 41 patients (64%) :

- Trente patients (47%) ont repris le tocilizumab à la posologie habituelle avant la fin du suivi en raison d'une perte d'efficacité.
- Onze patients (17%) avaient un DAS28 CRP > 3.2 à 12 mois, impliquant la reprise du tocilizumab à la posologie habituelle chez 3 d'entre eux.

Un patient est décédé d'une complication infectieuse au cours du suivi (méningite compliquée d'une ventriculite).

D. Traitements associés

1. Méthotrexate

Une augmentation de la posologie du méthotrexate était observée chez 13 patients : 9 dans le groupe Posologie habituelle, 3 dans le groupe Décroissance - Tolérance et 1 seule dans le groupe Décroissance – Efficacité.

A l'inverse, une diminution de la posologie du méthotrexate était notée chez 4 patients du groupe Posologie habituelle.

Tous les autres patients ont conservé une posologie stable de méthotrexate au cours du suivi.

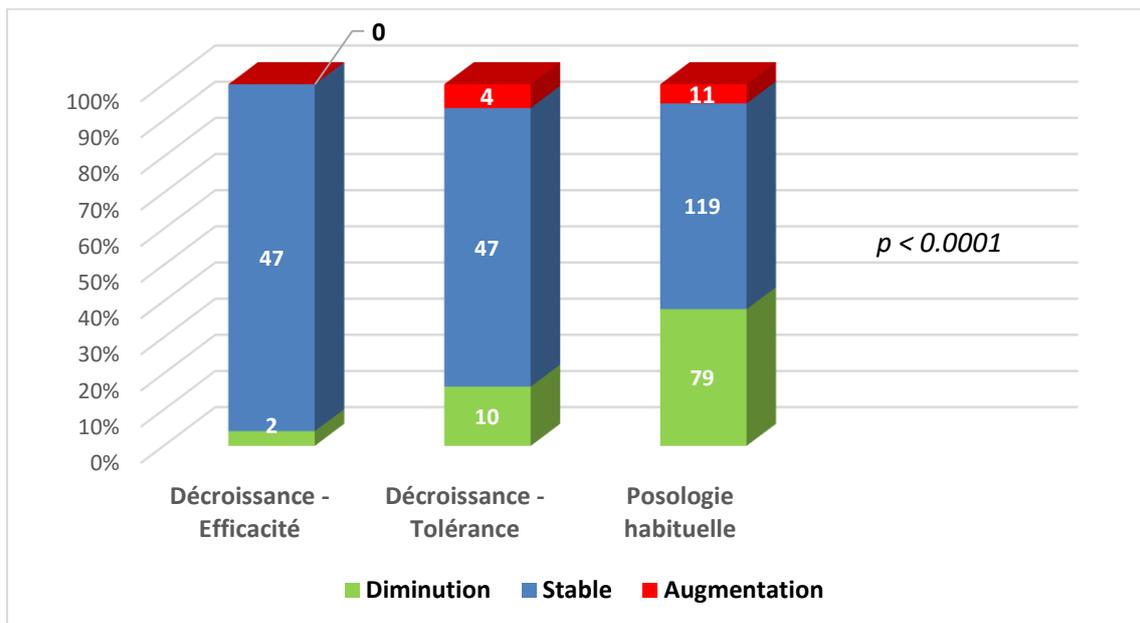
Tableau 3 : Réponse clinique à 12 mois selon les groupes

	Groupe Posologie habituelle	Groupe Décroissance - Efficacité	Groupe Décroissance - Tolérance	
Effectif	222	50	65	
Rémission/LDA	N = 110 (64%)	N = 31 (72%)	N = 23 (36%)	
<i>Rémission</i>	n = 83	n = 27 (63%)	n = 16 (25%)	
<i>LDA</i>	n = 27	n = 4 (9%)	n = 7 (11%)	
DAS28 CRP > 3.2	63 (36%)	4 (9%)	11 (17%)	
Reprise TCZ à 8mg/kg	-	8 (19%)	30 (47%)	
Arrêt TCZ	39	1	0	
Décès	0	0	1	
Données manquantes	10	6	0	
Paramètres d'activité				
EVA maladie (/100)	39.75 (±24.57)	20.17 (±15.41)	32.58 (±24.34)	
NAD (/28)	4.46 (±6.23)	0.86 (±1.44)	2.32 (±2.25)	
NAG (/28)	1.97 (±2.83)	0.74 (±1.69)	1.56 (±2.00)	
DAS 28 CRP	2.99 (±1.30)	2.10 (±0.80)	2.87 (±1.22)	
	-	<i>p<0.0001</i>	<i>p=0.6</i>	
ΔDAS (médiane)	-2.07 (p < 0.0001)	0.45 (p = 0.0002)	0.04 (p = 0.64)	
Méthotrexate				
- Augmentation	9	1	3	
- Diminution	4	0	0	
Corticothérapie (augmentation)				
- 0 – 3 mois	11	0	4	<i>p<0.0001</i>
- 0 – 6 mois	15	1	5	<i>p<0.0001</i>
- 0 – 12 mois	12	0	1	<i>p<0.0001</i>
AINS (instauration)	1	0	1	
Infiltrations	11	2	7	

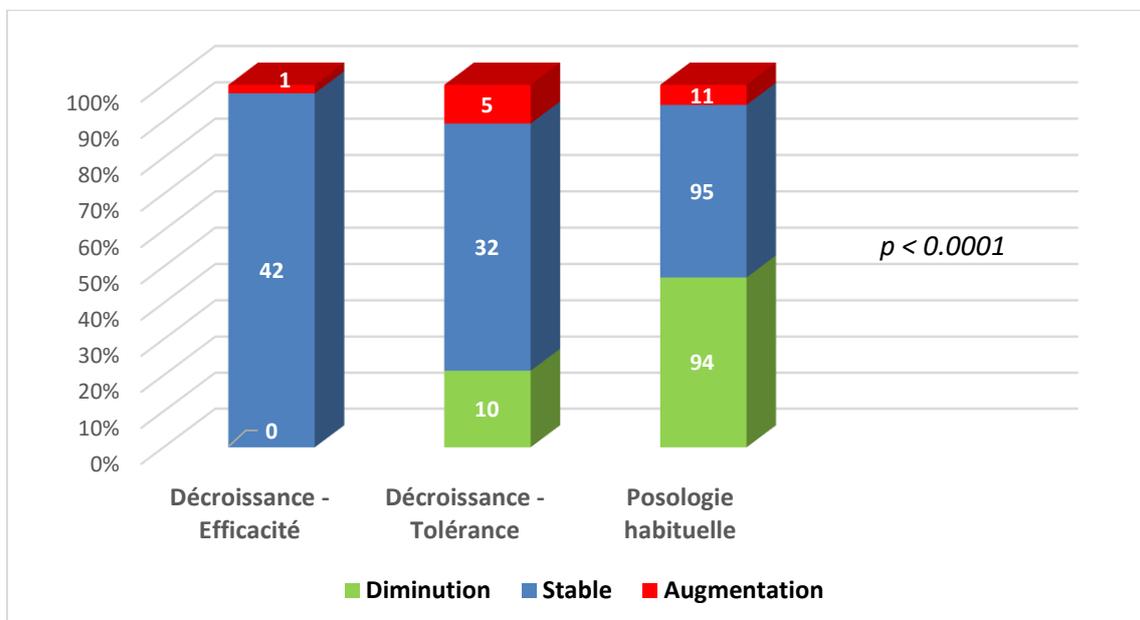
2. Corticothérapie

La variation de la posologie des corticoïdes a également été analysée et comparée entre les groupes de traitement à chaque étape du suivi.

A 3 mois, il n'y avait pas d'augmentation de la corticothérapie chez les patients du groupe Décroissance – Efficacité. En revanche, une augmentation était observée chez 11 patients du groupe Posologie habituelle (5%) et 4 patients du groupe Décroissance – Tolérance (7%). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p<0.0001$).

Figure 5 : Variation de la posologie de la corticothérapie à 3 mois.

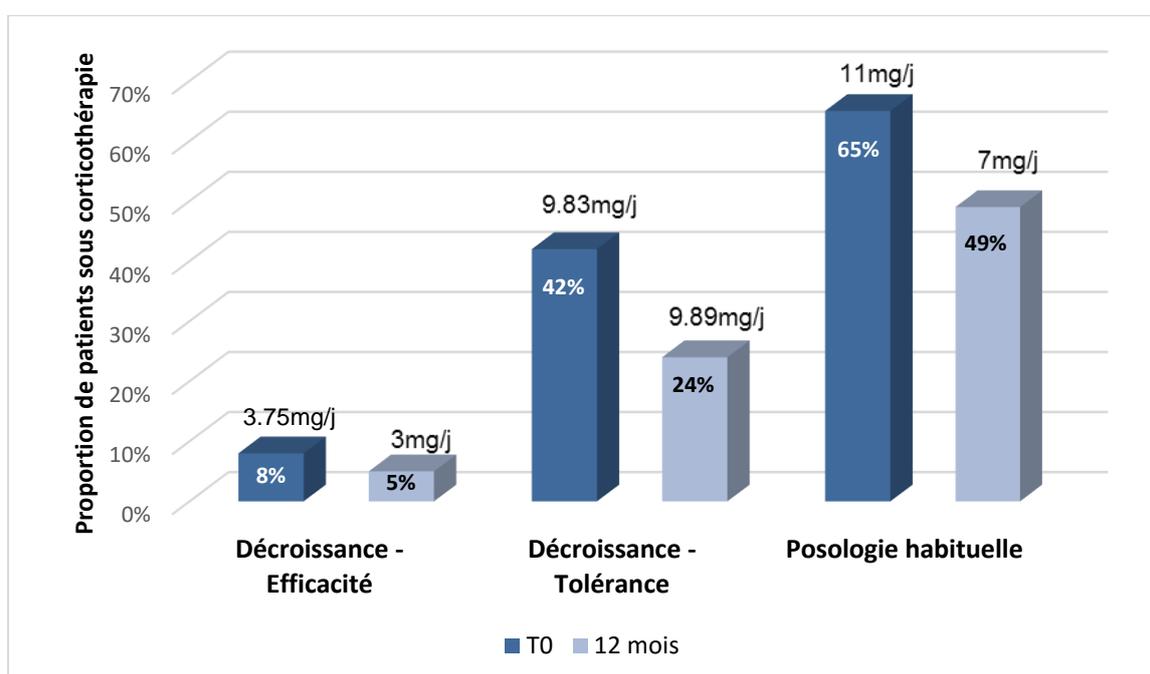
Au sixième mois du suivi, une augmentation de la posologie des corticoïdes était observée chez un seul patient du groupe Décroissance – Efficacité, contre respectivement 5 et 15 patients du groupe Décroissance – Tolérance (11%) et Posologie habituelle (7%). La différence était également statistiquement significative entre les groupes ($p < 0.0001$).

Figure 6 : Variation de la posologie de la corticothérapie à 6 mois.

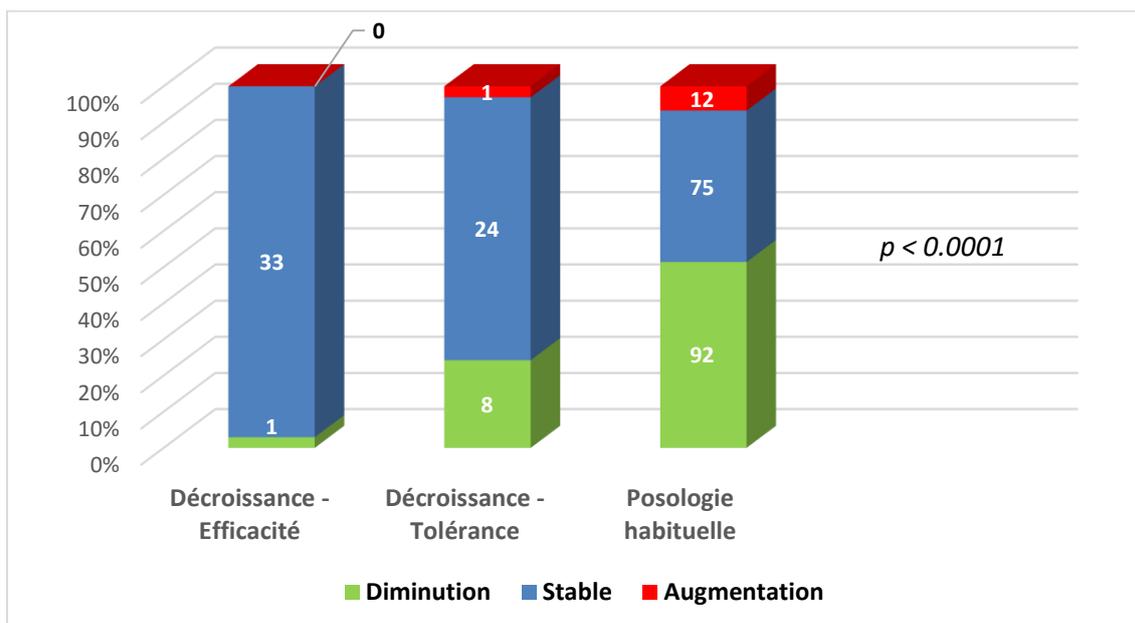
A 12 mois, la corticothérapie était poursuivie chez 85 patients du groupe Posologie habituelle (49%), 8 patients du groupe Décroissance – Tolérance (24%) et 2 patients du groupe Décroissance – Efficacité (5%).

En moyenne, la posologie quotidienne de corticostéroïdes était de 7mg pour le groupe Posologie habituelle, 10mg pour le groupe Décroissance – Tolérance, et 3mg dans le groupe Décroissance – Efficacité.

Figure 7 : Proportion de patients sous corticothérapie et posologie quotidienne moyenne à 0 et 12 mois.



Il n'y avait aucune augmentation de la corticothérapie dans le groupe Décroissance – Efficacité, alors qu'elle était constatée chez 1 patient du groupe Décroissance – Tolérance (3%) et 12 patients du groupe Posologie habituelle (7%). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p < 0.0001$).

Figure 8 : Variation de la posologie de la corticothérapie à 12 mois.

3. AINS

L'instauration d'un traitement par AINS au cours du suivi était constatée chez 2 patients des groupes Décroissance – Tolérance et Posologie habituelle.

Aucune instauration d'AINS n'a été observée dans le groupe Décroissance – Efficacité.

4. Infiltrations

Le recours aux gestes infiltratifs a été observé à 20 reprises au cours du suivi : 2 dans le groupe Décroissance – Efficacité, 7 dans le groupe Décroissance – Tolérance et 11 dans le groupe Posologie habituelle.

IV. Facteurs prédictifs

Pour les patients ayant bénéficié d'une décroissance du tocilizumab (groupes Décroissance – Efficacité et Décroissance – Tolérance), les facteurs prédictifs de réponse favorable ont été recherchés (Cf. **Tableau 4**).

Le poids initial apparaissait comme facteur prédictif de réponse favorable avec un poids moyen de 69kg pour les patients en rémission ou faible activité à 12 mois, contre un poids moyen de 80kg pour les patients avec une PR active à 12 mois ($p=0.016$).

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de réponse favorable à 12 mois d'une décroissance du TCZ

	Patients en rémission/LDA à 12 mois	Patients en échec à 12 mois	P
Lors du diagnostic :			
Age	45.70 (±14.89)	45.36 (±20.93)	0.9451
Sexe			
Homme	14	6	0.9038
Femme	40	16	
Poids	69.3 (±16.00)	79.9 (±15.87)	0.0160
Tabagisme*	9	4	1.00
Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde			
FR +	41	19	0.3240
Anti-CCP +	36	18	0.3150
Erosions	42	20	0.3224
Lors de l'introduction du TCZ :			
Biothérapies antérieures	2 (1.0-2.0)	2 (1.0-3.0)	0.1582
Monothérapie	16	10	0.2059
Paramètres d'activité			
EVA activité (/100)	60 (40-70)	60 (50-67)	0.6214
NAD (/28)	5 (3.0-9.0)	7 (6.0-12.0)	0.2289
NAG (/28)	3 (1.0-6.0)	4 (2.0-5.0)	0.9471
DAS28 CRP	4.53	4.73	0.5183
Lors de la décroissance :			
Durée d'évolution de la PR (années)	11 (6.0-16.0)	11.5 (9.0-22.0)	0.2562
Corticothérapie	8	8	0.0619
Paramètres d'activité			
EVA activité (/100)	21.92 (±20.37)	39.18 (±24.12)	0.0032
	20 (8.0-30.0)	40 (20.0-60.0)	
<i>Articulations douloureuses</i>			
NAD (/28)	1.06 (2.13)	4.23	0.0004
	0 (0-1.0)	0 (0-7.0)	
NAD ≥ 1 (%)	31	73	0.0010
<i>Articulations gonflées</i>			
NAG (/28)	0.7 (±1.31)	1.50 (±2.06)	0.1405
	0 (0-2.0)	0 (0-1.0)	
NAG ≥ 1 (%)	33	45	0.3205
DAS28 CRP	2.01 (±1.0)	3.09 (±1.49)	0.0016
	1.77 (1.24 -2.47)	2.73 (2.17-4.33)	
Rémission ou LDA	47	14	0.0283
Rémission	42	10	0.0060
LDA	5	4	0.4625
Durée de la rémission/LDA (mois)	17.27 (±14.56)	7.69 (±7.89)	0.0120
	12 (7.0-25.0)	6 (3.0-10.0)	

* Tabagisme actif au moment du diagnostic ; FR = facteurs rhumatoïdes ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulations gonflées ; LDA = Low Dose Activity.

L'absence ou un faible nombre d'articulations douloureuses, l'EVA activité et le DAS28 CRP au moment de la décroissance, constituaient également des facteurs prédictifs de réponse favorable.

Par ailleurs, le fait d'être en rémission ou en LDA au moment de la décroissance influait sur la réponse clinique à 12 mois, *a fortiori* lorsque les patients étaient en rémission.

De même, une longue période de rémission ou de LDA avant le début de la décroissance du tocilizumab constituait un facteur prédictif de réponse favorable. Ainsi, la durée moyenne était de 17 mois pour les patients en rémission ou LDA à 12 mois, contre 8 mois pour les patients avec une PR active à 12 mois ($p=0.012$).

L'absence de corticothérapie au moment de la décroissance semblait également favoriser le maintien d'une rémission ou LDA à 12 mois, sans pour autant qu'une différence significative n'ait pu être mise en évidence.

En revanche, le tabagisme, le sexe, les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, le nombre de biothérapies antérieures, la monothérapie ou encore les paramètres d'activité à l'introduction du tocilizumab ne semblaient pas influencer sur la réponse clinique à 12 mois.

V. Critères secondaires

A. Reprise du traitement à posologie habituelle.

La reprise du traitement à la posologie habituelle a été observée à 38 reprises : 9 patients dans le groupe Décroissance – Efficacité, et 29 patients dans le groupe Décroissance – Tolérance.

1. Critères de décision

La reprise du tocilizumab à la posologie habituelle s'est faite sur décision médicale chez 32 patients. Vingt et un patients avaient un DAS28 CRP supérieur à 3,2.

Six patients ont repris le tocilizumab à la dose de 8mg/kg sur décision personnelle.

2. Délai de survenue de l'échec de la décroissance

La reprise du tocilizumab à posologie habituelle survenait en moyenne à 6 mois pour les groupes Décroissance – Efficacité et Décroissance – Tolérance, avec un délai médian de 7 et 6 mois respectivement.

3. Efficacité ultérieure du tocilizumab en cas d'échec de la décroissance

En cas de reprise à la posologie habituelle, il n'y avait pas de différence significative entre le DAS28 CRP à 3 mois et le DAS28 CRP initial, quel que soit le groupe de traitement. Ceci était confirmé à 6 mois, avec l'absence de différence significative entre le DAS28 CRP à 6 mois et le DAS 28 CRP initial, indépendamment du groupe de traitement (Cf. **Figures 9 et 10**).

Figure 9 : Variation du DAS28 CRP en fonction DAS28 CRP initial à 3 et 6 mois de la reprise du TCZ à posologie habituelle – Groupe Décroissance – Efficacité.

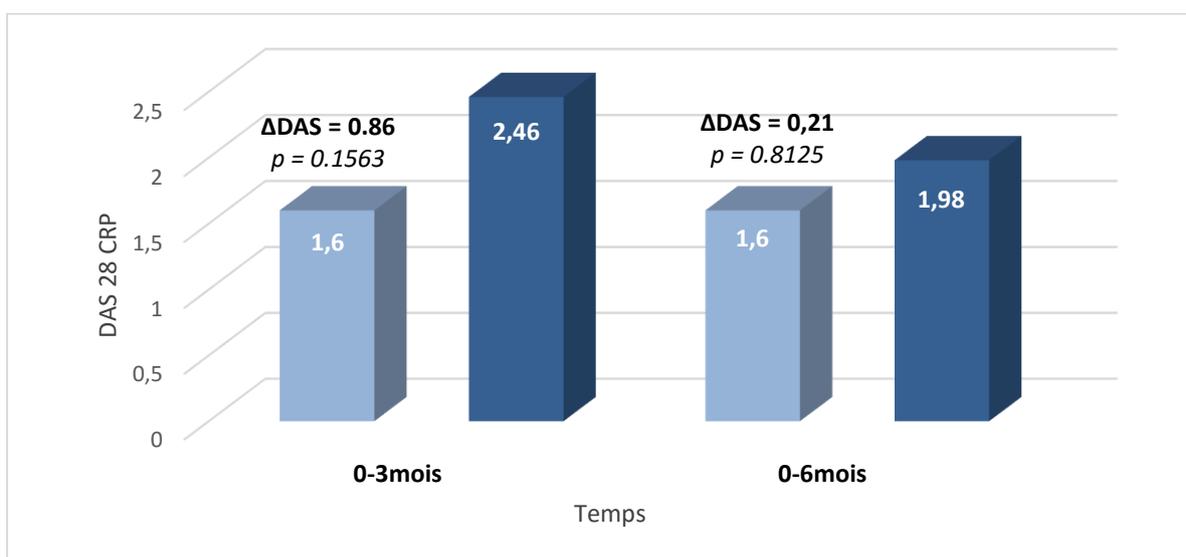
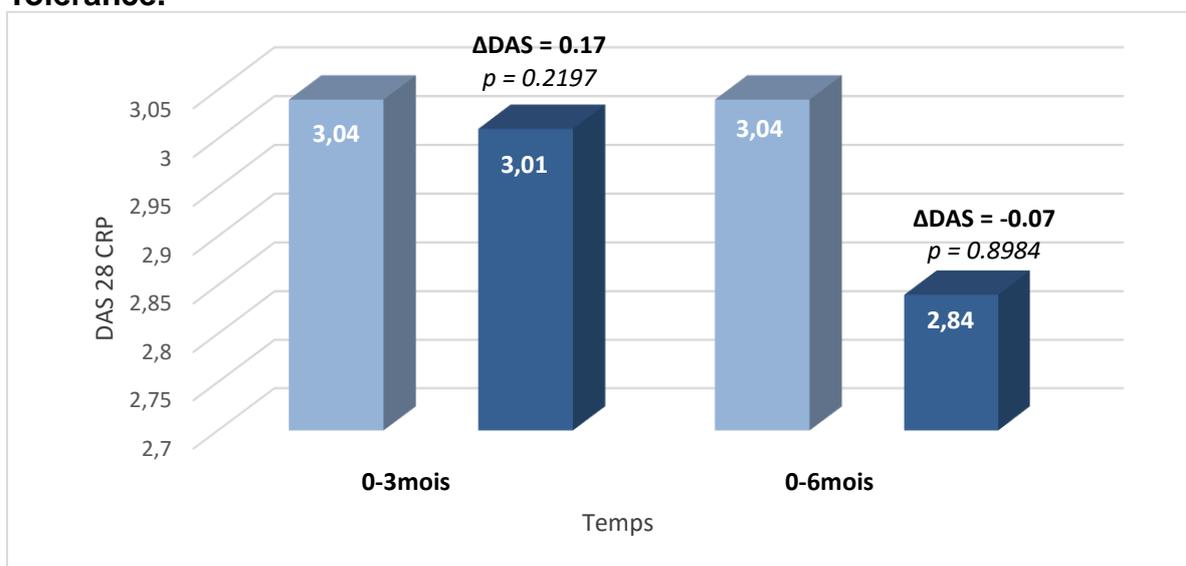


Figure 10 : Variation du DAS28 CRP en fonction DAS28 CRP initial à 3 et 6 mois de la reprise du TCZ à posologie habituelle – Groupe Décroissance – Tolérance.



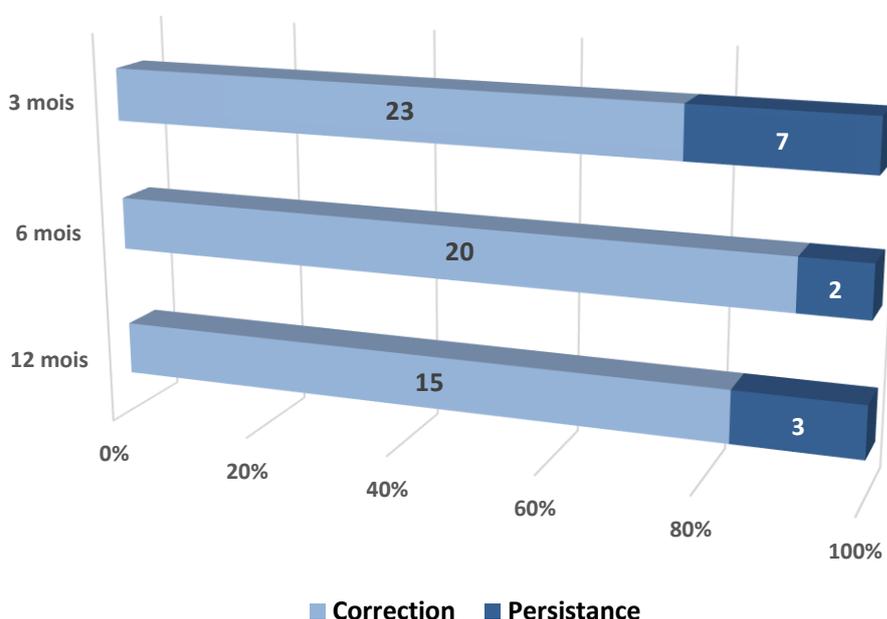
B. Correction des anomalies biologiques

1. Neutropénie

Parmi les 31 patients ayant bénéficié d'une réduction de dose en raison d'une leucopénie, il persistait 7 cas de neutropénie à 3 mois (23%), 2 cas à 6 mois (9%) et 3 cas à 12 mois (17%) (Cf. **Figure 10**)

En d'autres termes, une correction de la neutropénie était observée chez 83% des patients conservant le tocilizumab à la dose de 4mg/kg à 12 mois.

Figure 11 : Evolution de la neutropénie au cours de la décroissance.



2. Thrombopénie

Onze patients ont bénéficié d'une réduction de la posologie du tocilizumab en raison d'une thrombopénie. Cette dernière persistait chez 6 patients à 3 mois (55%) et à 12 mois de la décroissance (85%) (Cf. **Figure 11**)

3. Cytolyse hépatique.

S'agissant des anomalies du bilan hépatique, la cytolysse hépatique persistait à 3 et 6 mois de la décroissance pour 5 patients (63%), mais se corrigeait pour 3 d'entre eux.

A 12 mois, il ne restait que 4 patients ayant bénéficié d'une décroissance en raison d'une cytolysse hépatique, pour lesquels les anomalies persistaient. Les 4 autres patients restant avaient interrompu définitivement le tocilizumab (Cf. **Figure 12**).

A noter que le méthotrexate était poursuivi chez un seul patient à 3 mois. A 6 et 12 mois, plus aucun patient ne bénéficiait de méthotrexate.

Figure 12 : Evolution de la thrombopénie au cours de la décroissance.

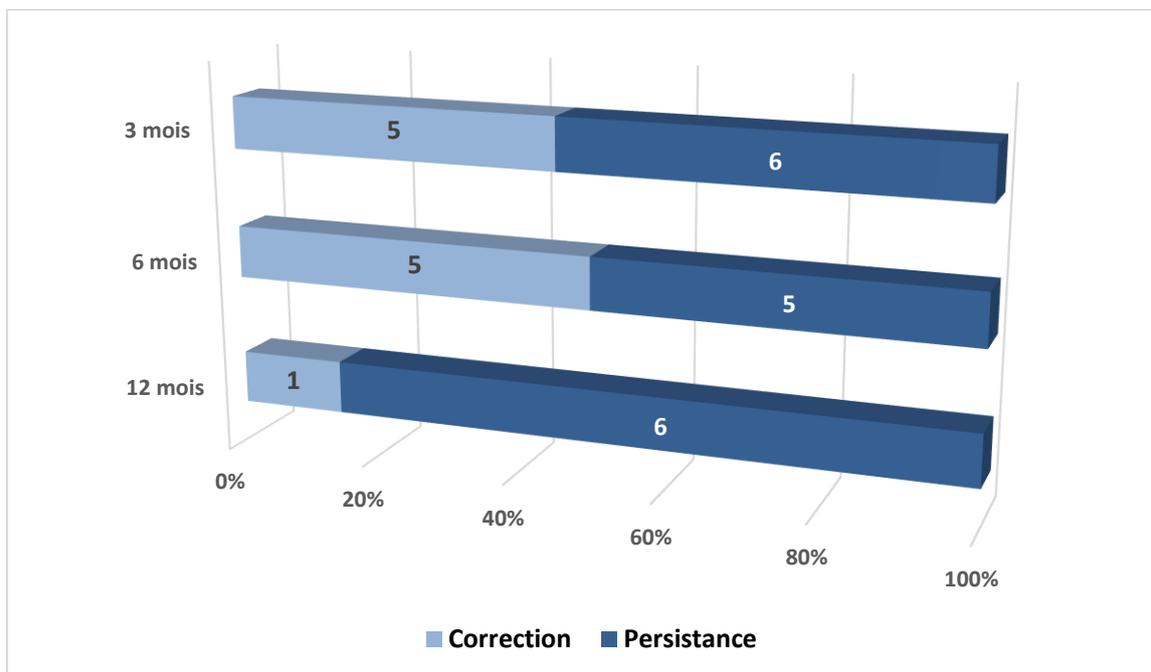
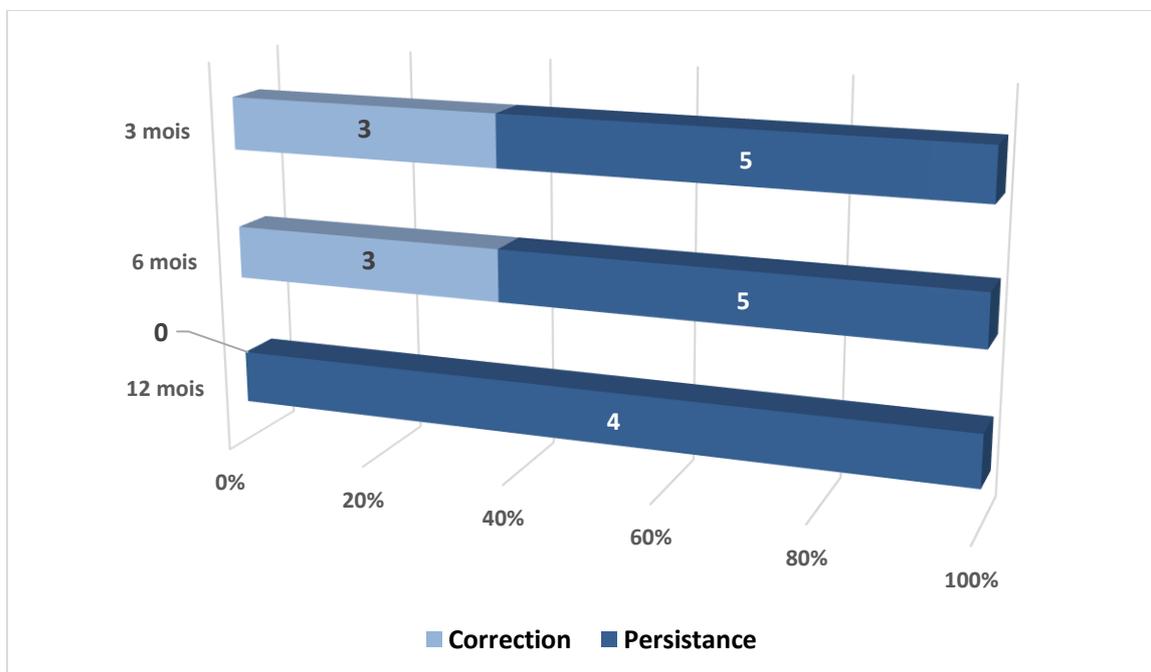


Figure 13 : Evolution de la cytolysé hépatique au cours de la décroissance.



DISCUSSION

Dans cette étude observationnelle rétrospective et multicentrique, nous avons tenté de démontrer l'efficacité de la décroissance du tocilizumab chez les patients atteints d'une polyarthrite en rémission ou en faible activité. A notre connaissance, il s'agit d'une des premières études s'intéressant aux stratégies de décroissance du tocilizumab sur un effectif d'une telle envergure.

L'étude incluait des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab pendant au moins 6 mois entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2015, au sein de quatre centres hospitaliers de la région Haut-de-France.

Les principales caractéristiques des patients de notre étude sont comparables à la plupart des études de phase III^{11,12,14}, notamment concernant le profil sérologique et la proportion de femmes.

L'âge moyen et la durée d'évolution de la PR au moment de l'introduction du tocilizumab sont en revanche légèrement plus élevés, restant néanmoins comparables à ceux de l'étude RADIATE, qui à l'image de notre étude, incluait des patients en échec d'un ou de plusieurs anti-TNF¹⁴.

Ceci explique vraisemblablement le recours antérieur plus fréquent aux biothérapies observé dans notre étude (80%), ainsi qu'un DAS28 moyen moins élevé (4.93). Ces données sont par ailleurs cohérentes avec celles de l'observationnelle française ACT-SOLO³³.

La monothérapie représentait 46% des prescriptions de tocilizumab, soit un taux identique à celui observé dans l'étude ACT-SOLO³³. Les posologies moyennes de méthotrexate (13mg/semaine) étaient quant à elles similaires à celles observées dans les études de phase III^{11,12,14}.

Lors de l'introduction du tocilizumab, le traitement était associé à une corticothérapie dans 62% des cas, à la posologie moyenne de 11mg/jour.

		OPTION	LITHE	RADIATE
Effectif	N = 337	N = 622	N = 1190	N = 489
Sexe	H = 24% F = 76%	H = 18% F = 82%	H = 17% F = 83%	H = 19% F = 81%
Age moyen (années)	56	51	52	53
Caractéristiques de la PR :				
FR +	79%	77%	83%	76%
Anti-CCP +	85%	-	-	-
Erosive	78%	-	-	-
Durée moyenne d'évolution de la PR (années)	12.42	7.6	9.2	11.7
Biothérapies antérieures	80%	9%	11.5%	46.3%
<i>Nombre moyen</i>	1.81	-	-	-
Méthotrexate				
<i>Posologie moyenne (mg/semaine)</i>	13	14.7	15.1	16.1
Corticothérapie	62%	55%	67%	56%
<i>Posologie moyenne (mg/jour)</i>	11	-	-	-
DAS 28 CRP	4.93	6.8	6.5	6.8

Tableau comparatif des données cliniques et démographiques des patients lors de l'introduction du TCZ au cours des différentes études

Au moment de la décroissance, la corticothérapie était poursuivie chez 8% du groupe Décroissance – Efficacité et 42% du groupe Décroissance – Tolérance, à la posologie moyenne de 3.5 et 9.83mg/jour respectivement.

Cette différence importante entre les deux groupes s'explique probablement par une durée préalable de traitement par tocilizumab plus courte dans le groupe Tolérance (17 *versus* 33 mois), la décroissance pouvant parfois survenir après quelques mois de traitement, voire dès la deuxième perfusion.

Dans notre étude, on assistait à une augmentation significative du DAS 28 CRP à 12 mois de la décroissance dans le groupe Efficacité. Van Herwaarden *et al.* retrouvaient une augmentation du DAS28 à 3 et 6 mois de la décroissance, pouvant témoigner d'une reprise de l'activité de la maladie chez certains patients. Cependant, il faut souligner l'absence de données à 12 mois dans cette étude²⁴.

Une augmentation des paramètres d'activité à 12 mois de la décroissance était également observée dans l'étude italienne d'Epis *et al.*³²

Dans l'étude brésilienne menée par Prieto-Candau *et al.*, il n'était pas mis en évidence de différence significative entre le DAS28 initial et le DAS28 à 12 mois de la

décroissance. Néanmoins, il faut noter un DAS28 initial plus élevé que le DAS28 à 12 mois (2.20 *versus* 1.59) avec une différence communément considérée comme significative (Δ DAS = 0.61). Par ailleurs, la majorité des patients recevaient le tocilizumab à la dose de 6mg/kg, pendant que quelques patients bénéficiaient d'une réduction progressive de la posologie (6 puis 4mg/kg), limitant probablement le risque de poussée ou de reprise d'activité³¹.

Enfin, si une augmentation du DAS28 était constatée dans le groupe Efficacité, elle n'était pas retrouvée dans le groupe Tolérance, probablement en raison de la faible proportion de patients (52%) poursuivant la décroissance à 12 mois dans ce groupe.

Par ailleurs, le DAS28 CRP à 12 mois restait significativement moins élevé dans le groupe Efficacité que dans le groupe Posologie habituelle. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes Tolérance et Posologie habituelle.

L'ensemble de ces données tend à démontrer que la stratégie de décroissance n'a pas eu d'effet délétère sur l'activité de la maladie, même s'il convient de nuancer cette hypothèse dans la mesure où les patients restés à posologie habituelle avaient par définition une durée d'exposition plus courte au traitement par tocilizumab.

Dans notre étude, 72% des patients bénéficiant d'une décroissance du tocilizumab pour efficacité sont parvenus à maintenir une rémission ou une faible activité à 12 mois. En revanche, pour les patients du groupe Tolérance, il faut reconnaître des résultats décevants, avec un taux de maintien de 36% à 12 mois.

Dans l'étude hollandaise de van Herwaarden *et al.*, 77 et 55% des patients ont pu maintenir le traitement à la dose de 4mg/kg, respectivement à 3 et 6 mois, sans qu'il ne soit précisé si ces patients conservaient une rémission ou une faible activité. Le suivi étant interrompu à 6 mois, le taux de maintien à 12 mois est inconnu²⁴.

Le taux de maintien était proche de 100% dans l'étude de Pietro-Candau *et al.* avec 24 patients sur 25 parvenant à maintenir le tocilizumab à 6 ou 4mg/kg à 12 mois, sans que l'activité du rhumatisme ne soit précisée³¹. Là encore, le nombre élevé de patients bénéficiant d'une réduction à 6mg/kg explique vraisemblablement l'ampleur d'un tel résultat.

Dans l'étude italienne, 70% des patients maintenaient une rémission à 12 mois de la décroissance. La rémission était par ailleurs confirmée par l'échographie. L'étude reposait cependant sur un effectif restreint de 10 patients³².

Plus récemment, une étude amiénoise incluant 82 patients traités par tocilizumab rapportait un taux de rémission de 74% chez les 19 patients ayant bénéficié d'une réduction de dose à 4mg/kg³⁴.

Ainsi, lorsqu'une décroissance du tocilizumab est entreprise pour des raisons d'efficacité, le maintien d'une rémission ou d'une faible activité à 12 mois est possible chez une majorité de patients.

L'un des points forts de cette étude est que nous nous sommes intéressés aux modifications des traitements associés au tocilizumab, afin de s'assurer que la stratégie de décroissance ne s'accompagne pas d'une augmentation concomitante de ces derniers. A notre connaissance, seule l'étude menée par l'équipe hollandaise de van Herwaarden *et al.* s'est attachée à recueillir de telles données.

Une augmentation de la posologie du méthotrexate était observée chez 13 patients (5%). Seuls 3 patients du groupe Décroissance – Tolérance (8%) et 1 patient du groupe Décroissance – Efficacité (3%) ont vu leur posologie de méthotrexate augmenter au cours du suivi, les autres patients conservant une posologie stable.

Dans l'immense majorité des cas, la décroissance du tocilizumab ne s'est donc pas traduite par une augmentation concomitante du méthotrexate. Il est peu probable que les augmentations constatées aient pu avoir une quelconque influence sur les résultats observés.

Dans l'étude hollandaise, une modification du traitement de fond conventionnel (arrêt ou changement de posologie) avait lieu dans 20% des cas, avec une augmentation dans seulement 5% des cas, sans incidence particulière sur le taux de maintien²⁴.

La variation de la posologie des corticoïdes a également été analysée et comparée entre les groupes de traitement à chaque étape du suivi.

La corticothérapie était poursuivie chez 24% des patients du groupe Décroissance – Tolérance et 5% des patients du groupe Décroissance – Efficacité à 12 mois.

L'interruption de la corticothérapie n'était possible chez 33% et 50% des patients respectivement.

Dans le groupe Posologie habituelle, 49% des patients poursuivaient une corticothérapie à 12 mois. Sur les patients recevant initialement une corticothérapie, seuls 44% atteignaient une posologie inférieure à 5mg/jour, quand 31% parvenaient à l'interrompre.

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude SPARE-1, démontrant qu'une épargne cortisonique (définie par l'obtention d'une posologie de corticoïdes inférieure à 5mg/jour) était possible chez 40% des patients après 12 mois de traitement par tocilizumab. Les auteurs soulignaient néanmoins la possibilité que cette proportion soit moindre en « vraie vie »³⁵.

Plus récemment, une analyse conjointe des études ACT-SOLO et SPARE-1, montrait que la posologie des corticoïdes avait pu être réduite à 5mg/jour d'équivalent prednisone ou moins chez 34% des patients après 12 mois de traitement, sans augmentation de l'activité de la maladie³⁶.

Dans notre étude, il n'y avait aucune augmentation de la corticothérapie dans le groupe Efficacité, alors qu'elle était constatée dans les groupes Tolérance et Posologie habituelle dans respectivement 3 et 7% des cas. L'augmentation de la corticothérapie était majoritairement constatée dans le groupe Posologie habituelle à chaque étape du suivi, avec une différence statistiquement significative.

Dès lors, on peut considérer que la décroissance du tocilizumab ne s'est pas faite au détriment d'un recours plus important aux corticostéroïdes, qui aurait pu être à l'origine d'une diminution des paramètres d'activité et donc d'une surestimation du nombre de patients en rémission ou en faible activité.

L'instauration d'un traitement par AINS au cours du suivi était constatée chez 2 patients des groupes Tolérance et Posologie habituelle. Néanmoins, il existe vraisemblablement un biais d'information lié au caractère rétrospectif de l'étude, le recours aux AINS n'étant pas toujours aussi bien recensé que celui des corticostéroïdes. Un biais de déclaration n'est pas non plus à exclure, dans la mesure où l'automédication par AINS est fréquente et souvent minimisée par les patients.

Enfin, un recours aux gestes infiltratifs a été observé à 20 reprises au cours du suivi, majoritairement dans le groupe Posologie habituelle. Cependant, il faut souligner là encore la possibilité d'un biais de déclaration, les patients pouvant bénéficier parallèlement d'une infiltration par les soins de leur Rhumatologue libéral.

L'autre point fort de cette étude est incontestablement l'importance de son effectif, permettant de faire émerger des facteurs prédictifs de réponse favorable.

Ainsi, le poids initial apparaissait comme facteur prédictif de réponse favorable avec un poids moyen de 69kg pour les patients en rémission ou faible activité à 12 mois.

Si plusieurs études semblent démontrer une moindre efficacité des anti-TNF chez les sujets obèses^{37,38,39,40}, ces résultats vont à l'encontre des derniers travaux portant sur la relation entre le poids et la réponse au tocilizumab. Dans une étude multicentrique et rétrospective, Gardette *et al.* ont récemment démontré que l'indice de masse corporelle n'avait pas d'influence sur la réponse thérapeutique au tocilizumab, possiblement en raison d'une inhibition de l'activité inflammatoire du tissu adipeux par les anti-IL6⁴¹.

Il faut toutefois rappeler l'influence délétère des adipocytokines, soulignée par plusieurs études, contribuant notamment à la survenue de pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde⁴². A l'heure actuelle, le rôle exact de l'obésité reste débattu. Ainsi, certaines études mettent en évidence une association avec le risque de survenue de polyarthrite rhumatoïde^{43,44}, voire avec la sévérité de la maladie⁴⁵. D'autres démontrent au contraire un possible effet protecteur de l'obésité aux stades précoces de la polyarthrite^{46,47}. En tout état de cause, ces résultats suggèrent un lien ténu mais encore incomplètement élucidé entre tissu adipeux et inflammation.

Le nombre d'articulations douloureuses, l'EVA activité et le DAS28 CRP lors de la décroissance constituaient également des facteurs prédictifs de réponse favorable. Si le nombre ou même l'existence d'articulations douloureuses influait sur la réponse clinique à 12 mois, nous ne sommes pas parvenus à le démontrer pour le nombre et/ou l'existence de synovites.

Dans les études RRR et HONOR, s'intéressant respectivement à l'arrêt de l'infliximab et de l'adalimumab, le maintien d'une rémission à 1 an était d'autant plus facilement

obtenu que le DAS28 à l'arrêt du traitement était faible, introduisant la notion de « *deep remission* » dont la définition variait selon les études (DAS28 < 2.22 dans l'étude RRR, contre DAS28 < 1.98 dans l'étude HONOR)²¹⁻²².

A la différence des autres études, l'originalité de notre travail réside dans l'inclusion de patients n'étant pas nécessairement en rémission ou en LDA au moment de la décroissance. Ainsi, en incluant les patients du groupe Tolérance, nous avons pu démontrer que le fait d'être en rémission ou en LDA au moment de la décroissance influait fort logiquement sur la réponse clinique à 12 mois, *a fortiori* lorsque les patients étaient en rémission.

Il en résulte inévitablement un taux faible de rémission ou de LDA à 12 mois de la décroissance dans le groupe Tolérance (39%), comparativement au groupe Efficacité (72%).

Si un DAS28 CRP faible au moment de la décroissance semble préférable, il apparaît surtout indispensable que la polyarthrite soit en rémission avant d'envisager une quelconque désescalade thérapeutique.

Une longue période de rémission ou de LDA avant le début de la décroissance constituait un facteur prédictif de réponse favorable, avec une durée moyenne de 17 mois. Cette donnée n'est pas retrouvée dans les différentes études portant sur la décroissance du tocilizumab, probablement en raison d'un faible effectif. Par ailleurs, il faut noter que ces études exigeaient une période minimale de rémission, pouvant varier de 6 à 12 mois^{24,32}, suggérant l'influence potentielle de la durée de rémission dans la réussite de la stratégie de décroissance.

L'absence de corticothérapie au moment de la décroissance semblait également favoriser le maintien d'une rémission ou LDA à 12 mois, sans pour autant qu'une différence significative n'ait pu être mise en évidence, probablement en raison d'un manque de puissance. En effet, la corticothérapie étant un témoin indirect de l'activité du rhumatisme, il est tout à fait probable que son absence au moment de la décroissance soit prédictive d'une réponse clinique favorable, à l'image de paramètres d'activité plus classiques comme le DAS 28.

Cette observation est conforme aux recommandations actuelles de la Société Française de Rhumatologie qui préconisent, en cas de rémission persistante, d'envisager une décroissance de la biothérapie après l'arrêt de la corticothérapie⁴⁸.

En revanche, le tabagisme, le sexe, les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, le nombre de biothérapies antérieures, la monothérapie ou encore les paramètres d'activité à l'introduction du tocilizumab ne semblaient pas influencer sur la réponse clinique.

En cas d'échec de la stratégie de décroissance, la reprise du tocilizumab à posologie habituelle permettait de retrouver l'efficacité antérieure, comme en atteste l'absence de différence significative entre le DAS28 initial et le DAS28 à 3 et 6 mois de la reprise. Notre étude confirme donc une donnée importante et sécurisante pour le praticien, à savoir la possibilité d'entreprendre une décroissance du tocilizumab sans compromettre son efficacité ultérieure en cas d'échec.

Dans l'étude hollandaise de van Herwaarden et *al.*, tous les patients en poussée ou en échec de décroissance ont pu retrouver une LDA après réascension de la posologie³⁰. En cas de poussée, Epis et *al.* évoquaient la possibilité de restaurer la rémission en reprenant le tocilizumab à la posologie initiale³².

Il est également intéressant de noter que l'échec de la décroissance survenait en moyenne à 6 mois, avec un délai médian de 7 mois pour le groupe Efficacité contre 6 mois pour le groupe Tolérance. Il est donc possible après quelques mois de décroissance d'avoir un aperçu de ce que sera la réponse clinique ultérieure, confortant ou dissuadant le praticien dans sa stratégie de désescalade thérapeutique.

Enfin, si ce critère est rarement déterminant dans le choix du praticien d'envisager une décroissance, la réduction du coût qui en résulte n'est pas négligeable. Dans cette étude, on estime que la diminution de la posologie du tocilizumab à 4mg/kg a permis une diminution des coûts directs de 685 314 euros.

La principale faiblesse de notre étude réside incontestablement dans son caractère rétrospectif, à l'origine de potentiels biais de mesure et d'information.

Dans notre étude, nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence un lien entre le tabagisme et la réponse clinique à 12 mois de la décroissance. Si à notre connaissance aucune étude n'a pu établir un lien entre tabagisme et réponse au tocilizumab, plusieurs études ont cependant démontré le rôle délétère du tabagisme actif sur la réponse au méthotrexate ou aux anti-TNF au cours de PR récentes⁴⁹⁻⁵⁰.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, un biais d'information n'est pas à exclure. En effet, le recueil du statut tabagique était effectué au moment du diagnostic de polyarthrite, mais n'a pu être réalisé au moment de l'introduction ou de la décroissance du tocilizumab en raison d'un grand nombre de données manquantes.

Dès lors, l'influence de ce paramètre sur la réponse clinique a probablement été sous-estimée dans notre analyse.

L'un des objectifs secondaires était également de déterminer si la diminution de la posologie du tocilizumab en raison d'une mauvaise tolérance permettait une correction des anomalies biologiques.

Une correction de la neutropénie était observée chez 83% des patients conservant le tocilizumab à la dose de 4mg/kg à 12 mois.

En revanche, la correction de la thrombopénie s'avérait plus aléatoire, dans la mesure où cette dernière persistait chez 85% des patients à 12 mois de la décroissance.

Ce constat se doit d'être nuancé en raison de l'existence d'un probable biais de mesure. En effet, le grade de la thrombopénie n'étant recueilli qu'à l'initiation de la décroissance, il se pouvait qu'elle soit considérée comme persistante aux différents stades du suivi alors même que son importance s'amenuisait significativement. La thrombopénie pouvait donc atteindre des taux tout à fait acceptables en pratique courante, pour lesquels il n'est habituellement pas d'usage de poursuivre la décroissance, tout en étant considérée comme persistante.

S'agissant des anomalies du bilan hépatique, la cytolysse persistait à 3 et 6 mois de la décroissance chez 63% des patients. A 12 mois, la cytolysse hépatique persistait chez tous les patients bénéficiant d'une réduction du tocilizumab.

Si la correction des anomalies hépatiques semble modeste voire nulle, il faut invoquer la possibilité d'un biais de mesure. En effet, n'ont été relevées que les cytolyses hépatiques ayant conduit à la décroissance du tocilizumab, expliquant d'ailleurs le faible nombre de cas (8 patients). Les perturbations modérées du bilan hépatique n'étant pas nécessairement recueillies, il n'a pas été possible de déterminer si la décroissance entreprise pour un autre motif (neutropénie ou thrombopénie) a permis une correction de ces anomalies.

Par ailleurs, à l'image de la thrombopénie, le mode de recueil ne permettait pas de mesurer l'ampleur de la cytolyse, mais uniquement sa persistance ou non au cours du suivi.

Le mode de recueil de notre étude n'a pas permis de déterminer l'influence de la décroissance du tocilizumab sur la survenue d'épisodes infectieux.

L'étude de phase III OPTION mettait en évidence une différence en fonction de la posologie du tocilizumab, avec des taux d'infections de 6.05 et 3.05/100 patients-années aux posologies respectives de 8 et 4mg/kg.

Une différence était également observée entre les deux groupes de traitement dans l'étude RADIATE, avec un taux d'infections sévères de 9.98/100PA dans le groupe 8mg/kg *versus* 5.72/100PA dans le groupe 4mg/kg. Dans ces deux études, le tocilizumab était associé au méthotrexate.

Dans une méta-analyse s'intéressant au risque de survenue d'événements indésirables sous tocilizumab, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les deux posologies concernant la survenue d'infections au sens large. En revanche, le risque d'infections sévères était significativement plus élevé à la posologie de 8mg/kg. Le risque d'infections sévères dans le groupe à 4mg/kg n'était pas significativement différent du risque observé dans le groupe contrôle⁵¹.

Plus récemment, le travail de l'équipe amiénoise a démontré que la diminution de la posologie à 4mg/kg constituait un facteur protecteur vis-à-vis du risque infectieux, avec un taux d'infections sévère de 4.8/100 patients-années dans le groupe resté à 8mg/kg *versus* 2.9/100 patients-années dans le groupe bénéficiant d'une réduction de dose³⁴.

L'utilisation du DAS28 CRP dans le suivi de l'activité du rhumatisme peut constituer une limite, dans la mesure où on assiste habituellement à une normalisation de la CRP sous tocilizumab, faisant préférer par certains auteurs le DAS28 VS. Néanmoins, la plupart des études de phase III montrent une normalisation rapide de la CRP et de la VS dès les premières perfusions de tocilizumab à 8mg/kg. Les auteurs notent également une fluctuation¹¹ voire l'absence de normalisation de l'ensemble des paramètres inflammatoires à la posologie de 4mg/kg^{8,14}.

Ainsi, il apparaît peu probable qu'en utilisant le DAS28 CRP plutôt que le DAS28 VS l'activité du rhumatisme ait pu être sous-estimée. Par ailleurs, si l'emploi du DAS28 VS

eut été sans conteste plus judicieux en cas de comparaison du tocilizumab avec une autre biothérapie, il n'était pas justifié dans notre étude dans la mesure où tous les patients bénéficiaient du même traitement.

Il faut également rappeler la grande variabilité de la VS, dont l'augmentation peut être observée en dehors de tout contexte inflammatoire, comme l'anémie, l'insuffisance rénale, les dysglobulinémies, l'âge ou encore la prise d'œstroprogestatifs.

Enfin, la VS étant souvent absente des courriers médicaux, le choix du DAS28 CRP se justifiait également par la nécessité de pouvoir calculer ou recalculer le DAS28 à partir de la CRP, plus souvent renseignée.

L'hétérogénéité des stratégies de décroissance constitue probablement une limite, puisque notre étude incluait des patients ayant bénéficié d'un espacement des perfusions, ou d'une réduction de la posologie du tocilizumab à 6mg/kg, pouvant conduire à une surestimation du taux de rémission à 12 mois.

Cependant, cette situation concerne un faible nombre de patients, l'espacement ayant été réalisé chez 8 d'entre eux (7%), tandis que 6 patients (5%) bénéficiaient d'une réduction à la posologie à 6mg/kg.

Compte tenu d'un faible nombre de patients bénéficiant d'un espacement, nous ne sommes pas parvenus à comparer cette stratégie à celle, plus classique, d'une réduction de la posologie de moitié. Cette stratégie d'espacement a fait l'objet d'une seule étude comparative japonaise, dans laquelle près de 83% des patients parvenaient à maintenir une activité acceptable pendant 1 an ou plus. Cependant, les patients bénéficiant d'un espacement avaient des paramètres d'activité plus faible à l'inclusion et les auteurs ne précisaient pas le niveau d'activité considéré comme acceptable. Le schéma d'espacement n'était pas non plus détaillé⁵².

Dans une autre étude portant sur 15 patients en rémission depuis plus de 3 mois et traités par tocilizumab, 86.7% d'entre eux parvenaient à maintenir une rémission en dépit d'un espacement des perfusions toutes les 6 semaines⁵³. D'autres études de plus grande envergure sont bien évidemment nécessaires afin de valider cette option.

Force est de reconnaître que l'hétérogénéité observée dans notre étude résulte incontestablement de l'absence de données consensuelles sur la façon de conduire une stratégie de décroissance, montrant encore une fois l'importance de réaliser

d'autres études afin de comparer les différentes alternatives et d'harmoniser les pratiques.

Une des limites de cette étude est, à l'image des différents travaux portant sur la décroissance du tocilizumab, l'absence de données radiographiques.

Plusieurs études ont en effet démontré la persistance d'une progression structurale même en cas de rémission clinique. Dès 2004, Molenaar et *al.* rapportaient la survenue d'érosions chez 15% de patients pourtant en rémission clinique⁵⁴. Dans une étude française publiée en 2007, une progression structurale était notée chez 16,7% des patients en rémission clinique⁵⁵.

Dans une étude observationnelle, Ciubotariu et *al.* confirmaient ces données en soulignant cependant une progression structurale plus faible chez les patients traités par biomédicaments comparativement aux patients traités par DMARD conventionnels⁵⁶.

Cependant, l'étude LITHE retrouvait une évolutivité structurale globalement similaire entre les deux groupes de traitement, avec une réduction de la progression radiographique dans 74% et 70% des cas aux posologies respectives de 8 et 4mg/kg. La proportion de patients sans progression radiographique était de 84% et 81%, avec une différence significative comparativement au groupe contrôle¹².

S'agissant de l'évolutivité structurale en cas de décroissance, peu de données sont disponibles dans la littérature. Dans une méta-analyse de la Cochrane reprenant notamment les données de l'étude PRESERVE, les auteurs concluent en l'existence d'une progression radiographique légèrement plus importante chez les patients bénéficiant d'un traitement par étanercept à demi-dose comparativement aux patients poursuivant le traitement à posologie classique, mais sans différence significative²⁴.

Les données échographiques au cours de la décroissance étaient trop rarement disponibles pour être intégrées dans notre recueil.

Plusieurs études insistent sur l'apport de l'échographie ostéo-articulaire dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde^{57,58,59}. Foltz et *al.* ont par ailleurs démontré l'intérêt de l'échographie et du doppler puissance dans la prédiction de la

rechute et de la progression radiographique chez les patients en rémission clinique⁶⁰, hypothèse étayée par une méta-analyse publiée en 2014⁶¹.

Dans l'étude française, le grade et le nombre de synovites actives en doppler puissance étaient significativement associés au risque de rechute et d'évolutivité structurale. L'étude italienne de Scirè et *al.* rapportait un nombre de synovites et de synovites actives en mode doppler plus élevé chez les patients en rechute. La positivité du signal doppler sur au moins un site articulaire apparaissait comme le principal facteur prédictif de rechute à 6 mois⁶².

Ainsi, l'échographie permettrait d'identifier les patients dont le rhumatisme est contrôlé de façon adéquate, et de guider au mieux l'arrêt ou la décroissance progressive des traitements.

Dès lors, il apparaît indispensable d'intégrer l'échographie ostéo-articulaire dans les études ultérieures, afin d'optimiser la désescalade thérapeutique chez les patients en rémission clinique.

Enfin, si l'ensemble de ces données venaient à être confirmées par une étude prospective de grande envergure, se poserait légitimement la question de la stratégie thérapeutique à adopter pour les patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée.

Depuis le 27 Avril 2015, le tocilizumab est désormais disponible en sous-cutané à raison d'une injection de 162mg/semaine. S'il est nécessaire d'avoir quelques mois de recul afin de pouvoir disposer de données dites de « vraie vie », l'étude de phase III SUMMACTA a d'ores et déjà démontré la non-infériorité de la forme sous-cutanée par rapport à la forme intraveineuse⁶³. L'étude de supériorité *versus* placebo (BREVACTA) est toujours en cours à ce jour.

D'autres études seront donc nécessaires afin d'évaluer le meilleur schéma de décroissance à adopter.

CONCLUSION

Notre étude démontre la faisabilité et l'efficacité de la décroissance du tocilizumab, permettant de maintenir une rémission ou une faible activité chez une majorité significative de patients, sans augmentation concomitante de la corticothérapie ou des traitements de fond conventionnels associés.

Il apparaît indispensable que cette décroissance soit entreprise chez des patients dont les paramètres d'activité sont faibles, idéalement en rémission ou faible activité depuis plusieurs mois et sevrés de toute corticothérapie, afin d'optimiser les chances de succès. D'autres données sont nécessaires pour confirmer l'influence du poids et du tabagisme sur la réponse clinique.

Lorsqu'elle est entreprise pour des raisons de tolérance, le maintien d'une rémission ou d'une faible activité est plus aléatoire. Néanmoins, la décroissance permet une correction rapide de la plupart des anomalies hématologiques et d'autres travaux soulignent le moindre risque d'infections sévères à la posologie de 4mg/kg.

En cas d'échec, la reprise du tocilizumab à la posologie ou au rythme habituel permet de retrouver l'efficacité antérieure à la décroissance, confirmant sa sécurité et sa faisabilité en pratique clinique quotidienne.

D'autres études sont nécessaires afin de comparer les différentes stratégies de décroissance et leur efficacité à plus long terme, en vue d'aboutir à une harmonisation des pratiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Houssiau FA *et al.* Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):784-8.
2. Hirano T *et al.* Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*, 1988;18:1797-801.
3. Assier E *et al.* Interleukine-6: de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. *Rev Rhum* 2010;77: 316-22.
4. Sattar N *et al.* Explaining how « high-grade » systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
5. Grunfeld G *et al.* Tumor necrosis factor : immunologic, antitumor, metabolic and cardiovascular activities. *Adv Intern Med* 1990;35: 45-72.
6. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit Tocilizumab 2014 <http://www.ema.europa.eu>
7. Nishimoto N. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum* 2004;50: 1761-1769
8. Maini RN *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* 2006;54: 2817-2829
9. Md Yusof MY, Emery P. Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73:341–56
10. Jones G, 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.
11. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 22;371(9617):987–97.
12. Fleischmann RM, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, *et al.* Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol.* 2013;40:113–26.

13. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, *et al.* Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968–80.
14. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-23.
15. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, *et al.* Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50.
16. Treatment of Rheumatoid Arthritis with an Anti-Tumor Necrosis Factor Agent or Tocilizumab As First Biologic Therapy in a Global Comparative Observational Study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/treatment-of-rheumatoid-arthritis-with-an-anti-tumor-necrosis-factor-agent-or-tocilizumab-as-first-biologic-therapy-in-a-global-comparative-observational-study/>
17. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):425-41
18. Tolerance of Rituximab, Abatacept and Tocilizumab in Common Practice: Analysis of the 3 Registries of the French Society of Rheumatology (AIR, ORA and REGATE) *Ann Rheum Dis* 2015;74:78-79
19. Van Vollenhoven RF, Nishimoto N, Yamanaka H. Experience with Mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 3:567
20. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, *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(6):768-80.
21. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, *et al.* Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286–91.
22. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, *et al.* Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with

- established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:389–95.
23. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telemann A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P, *et al*. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016;2(1).
 24. Van Herwaarden N, Broeder AA den, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JWJ, van Vollenhoven RF, *et al*. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010455.
 25. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, *et al*. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):683–91.
 26. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, *et al*. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17–25.
 27. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, Morales-Torres J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C, *et al*. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1069–73.
 28. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, *et al*. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918–29.
 29. Van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, *et al*. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 14;
 30. Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bemt BJJ, van Vollenhoven RF, Bijlsma JWJ, *et al*. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jun;32(3):390–4.
 31. Prieto-Candau Cecilia, Moreira-Navarrete, Virginia, Vargas-Lebrón, Carmen, Prieto-Martinez, Juan M, Ruiz-Montesinos, Dolores, de Miera, Javier Toyos-Saenz, *et al*; Low Dose Of Tocilizumab Can Be Effective In RA Patients Who Achieve Remission. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2390 DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10
 32. Epis O, Casu C, Belloli L, Schito E, Filippini D, Muscarà M, *et al*. Reduced dose of tocilizumab for the maintenance of remission in patients with rheumatoid arthritis: a clinical experience. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1569-70.

33. Which Factors Influence the Prescription of Tocilizumab Alone or in Combination with Dmards in Rheumatoid Arthritis Patients in a Real Life Setting? The ACT-Solo Study : An Analysis of Efficacy and Safety at 12 Months [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/which-factors-influence-the-prescription-of-tocilizumab-alone-or-in-combination-with-dmards-in-rheumatoid-arthritis-patients-in-a-real-life-setting-the-act-solo-study-an-analysis-of-efficacy-an/>
34. Fechtenbaum M, Lasselín-Boyard P, Salomon S, Jelin G, Millot F, Grados F, *et al.* Decrease of Tocilizumab Dose in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Pharmacology*. 2016;98(1-2):73-8.
35. Saraux A, Rouanet S, Flipo R-M, Poncet J-C, Fardellone P, Hilliquin P, *et al.* Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab : the SPARE-1 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:303-10.
36. Saraux A, Cantagrel A, Pinta A, Guillier R, Coudert M, Combe B, Tebib J, Idier I, Flipo R-M *et al.* Épargne cortisonique sous tocilizumab : analyse conjointe des études ACT-SOLO et SPARE-1 dans la polyarthrite rhumatoïde, 28^{ème} Congrès Français de Rhumatologie (SFR), Paris, France, Décembre 2015.
37. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, Siegerink B, Riyazi N, Han KH, *et al.* Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1235-42.
38. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:359-64.
39. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffeiner B, Giardina AR, *et al.* Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:94-100.
40. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, *et al.* Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2029-33.
41. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Meyer A, *et al.* Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:857-61.
42. Müller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:659-60.
43. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1994;5:525-32.
44. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, *et al.* Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of

- rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1955-61.
45. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:78-87.
 46. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3575-82.
 47. Van der Helm-van Mil AHM, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:769-74.
 48. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, *et al.* Recommendations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* 2014;81:303-12.
 49. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, *et al.* Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors : observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26-36.
 50. Canhão H, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, *et al.* Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2020-6.
 51. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:552-62.
 52. Possibility of Extension of the Administration Interval of Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/possibility-of-extension-of-the-administration-interval-of-tocilizumab-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis/>
 53. Prospective Study about Extension of Dosing Interval with Tocilizumab Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission Maintenance [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/prospective-study-about-extension-of-dosing-interval-with-tocilizumab-therapy-in-rheumatoid-arthritis-patients-in-remission-maintenance/>

54. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004;50:36-42.
55. Cohen G, Gossec L, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Daures JP, *et al*. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:358-63.
56. Ciobotariu E, Gabay C, Finckh A, Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Joint damage progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: do biologics perform better than synthetic antirheumatic drugs? *J Rheumatol*. 2014;41:1576-82.
57. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, *et al*. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1515-9.
58. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, Agostino M-A d', Backhaus M, Bentin J, *et al*. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:828-33.
59. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, Jousse-Joulin S, Miquel A, Cyteval C, *et al*. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:896-902.
60. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, *et al*. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:67-76.
61. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2110-8.
62. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R *et al*. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission : power doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009 ;48 :1092-1097
63. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:68-74.

AUTEUR : DESBARBIEUX Renaud

Date de Soutenance : 15 Juin 2016

Titre de la Thèse : Stratégies de décroissance du tocilizumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : une étude rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : (discipline de la thèse)

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde – décroissance – tocilizumab – rémission

Résumé :

Contexte : L'avènement des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde a permis de réduire significativement l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, aboutissant à l'obtention d'une rémission chez une proportion non négligeable de patients. Peu de données sont cependant disponibles pour déterminer la faisabilité de la décroissance des biomédicaments et définir la stratégie à adopter une fois la rémission obtenue.

Méthode : Cette étude rétrospective et multicentrique s'est intéressée aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'IL-6) depuis au moins 6 mois, et plus particulièrement aux patients ayant fait l'objet d'une décroissance pour des raisons d'efficacité ou de tolérance. Les données ont été recueillies dans les principaux centres hospitaliers de la Région Hauts de France, à 3 mois, 6 mois et 12 mois de la décroissance.

Résultats : 337 patients ont été inclus dans l'analyse. 50 et 65 patients ont bénéficié d'une décroissance respectivement pour efficacité et mauvaise tolérance. A 12 mois, Le Δ DAS médian était de 0.45 ($p = 0.0002$) dans le groupe Efficacité et 0.04 ($p = 0.64$) dans le groupe Tolérance. Le DAS28 CRP du groupe Posologie habituelle était plus élevé que dans le groupe Efficacité (2.99 vs 2.10, $p < 0.0001$), mais restait identique à celui du groupe Tolérance (2.99 vs 2.87, $p = 0.6$). 31 patients (72%) du groupe Efficacité et 23 patients (36%) du groupe Tolérance ont pu maintenir une rémission ou une faible activité. Il n'y avait pas d'augmentation significative du méthotrexate ou de la corticothérapie dans les deux groupes ($p < 0.0001$). Le poids initial, une longue période de rémission ou de LDA avant la décroissance, un DAS28 CRP faible apparaissaient comme facteurs prédictifs de réponse favorable à 12 mois ($p = 0.016$, 0.012 et 0.0032). En cas de reprise du tocilizumab à posologie habituelle, il n'y avait pas de différence significative entre le DAS28 initial et le DAS28 à 3 mois ($p = 0.1563$ et 0.2197) et 6 mois de la reprise ($p = 0.8125$ et 0.8984).

Conclusion : Notre étude démontre la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de la décroissance du tocilizumab, permettant de maintenir une rémission ou une faible activité chez une majorité significative de patients, sans augmentation concomitante de la corticothérapie ou des traitements de fond conventionnels associés.

Composition du Jury :

Président : Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs : Pr Bernard CORTET, Pr Vincent GOEB, Dr Peggy PHILIPPE