



UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Traitement de la Pseudo polyarthrite rhizomélique par
TOCILIZUMAB : résultats d'une étude multicentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2020 à 18h00
au Pôle Recherche
par Morgane ASSARAF

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Eric HACHULLA

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Peggy PHILIPPE

Liste des abréviations

ACG Artérite à Cellules Géantes
ACR American College of Rheumatology
AINS Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM Autorisation de Mise sur le Marché
CNIL Comité national de l'Informatique et des Libertés
CO Consultation
CRP Protéine C réactive
csDMARD conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DM Dérouillage matinal
DS Déviation Standard
EI Effets indésirables
EULAR European League Against Rheumatism
EVA échelle visuelle analogique
GC Glucocorticoïdes
HC Hospitalisation Conventionnelle
HDJ Hôpital de jour
IL-6 Interleukine 6
IL-6R Récepteur de l'interleukine 6
INSD Institut Nationale des Données de Santé
IV Intra veineuse
KB Kremlin Bicêtre
MTX Mehtotrexate
PDV Perdu de vue
PET TDM Tomographie par Emission de Positons
PPR Pseudo polyarthrite rhizomélisque
PR Polyarthrite Rhumatoïde
PVB 19 Parvovirus B19
SC Sous-cutané
TA Tentative d'arrêt
TCZ Tocilizumab
TE Tentative d'espacement
TR Tentative de réduction de dose
TS Tentative de sevrage
VRS Virus Respiratoire Syncytial

Résumé

Depuis 2017, le TOCILIZUMAB (TCZ) bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG), ce qui n'est pas le cas dans la pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR). Sur la base des données d'efficacité du TCZ dans l'ACG, certains centres utilisent le TCZ dans les PPR cortico-dépendantes ou en cas de nécessité de sevrage rapide en corticoïdes. Nous présentons ici une étude observationnelle multicentrique de PPR traitées par TCZ, afin d'en étudier les modalités d'utilisation.

Méthode

Plusieurs centres ont été sollicités incluant les CHU de Lille, Paris (Cochin et Kremlin Bicêtre), Brest, Reims, Amiens, Clermont Ferrand, Nantes, ainsi que les CH d'Arras, Lomme, et Valenciennes. Les données ont été collectées de façon rétrospective entre 2015 et 2020. La durée minimale de traitement était de 3 mois. Les données ont été collectées à M0 (date de décision d'initiation du TCZ), M3, M6, puis tous les ans.

Résultats

32 patients ont été inclus issus de 8 centres. Le sexe ratio était de 2/1 pour les femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 70,2 ans (+/-10,3). Le délai moyen d'initiation du TCZ par rapport au début de la maladie était de 28,8 mois (+/-25,9). 15 patients (47%) présentaient une ou plusieurs complications de la corticothérapie. La CRP moyenne à M0 était de 17mg/l (+/-18) La dose de GC moyenne à M0 était de 10,6 (+/-5,7).

24 patients (75%) bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un csDMARD, dans 96% des cas, il s'agissait du METHOTREXATE.

Chez 25 patients, le TCZ a été initié par voie IV à 8mg/kg toutes les 4 semaines, chez 7 patients par voie SC à 162mg/semaine.

Les indications du TCZ étaient une cortico-dépendance chez 28 patients (87,5%), une nécessité d'épargne cortisonique chez 4 patients.

La durée de suivi a varié entre 3 et 66 mois. La durée moyenne de sevrage en GC était de 9,4mois (0-32), dont 4 arrêts à M0. 2 patients sont toujours sous GC.

14 patients ont bénéficié d'une tentative d'espacement du TCZ (3 échecs), motivée majoritairement par une rémission du rhumatisme, alors que les réductions de dose (N=8) étaient motivées par un problème de tolérance (2 échecs). 14 patients ont bénéficié d'une tentative d'arrêt du TCZ (3 échecs).

15 patients ont interrompu définitivement le TCZ à la fin de la période d'observation (1infarctus du myocarde, 1 lymphome cutané, 8 rémissions prolongées, 1 échec primaire, 3PDV).

Côté tolérance, 15 patients ont présenté un effet indésirable, 66% des cas (10/15) correspondait à une perturbation du bilan biologique.

Conclusion

Il s'agit de la plus grande cohorte analysant en vraie vie l'utilisation du TCZ dans la PPR. Malgré la faiblesse de l'effectif, le TCZ semble être efficace sur le sevrage de la corticothérapie. En l'absence de recommandation, les modalités d'utilisation du TCZ dans la PPR sont laissées à l'appréciation du prescripteur entraînant une importante hétérogénéité. Les questions du délai d'initiation, de la durée de traitement et des stratégies de sevrage sont encore en suspens.

Introduction	13
I. Généralités sur la PPR	13
1. Épidémiologie (1)	13
2. Physiopathologie (4).....	14
3. Diagnostic positif.....	15
4. Traitement de la PPR et recommandations	16
II. IL-6 et PPR	18
1. Généralités sur l'IL-6.....	18
2. Le rôle de l'IL-6 dans la PPR	19
III. TOCILIZUMAB (16)	19
1. Généralités.....	19
2. Données de tolérance.....	20
IV. Rationnel d'utilisation du TCZ dans la PPR	21
1. PPR cortico dépendante ou cortico résistante.....	21
2. Comorbidités et PPR.....	21
3. Expérience du TCZ dans la PPR et l'ACG	22
a. Étude GiACTA	22
b. Étude GiACTA versus réalité (25)	23
c. Étude SEMAPHORE	23
V. Justification de l'étude	24
Matériel et Méthode	25
I. Type d'étude	25
II. Population étudiée	25
III. Méthode de recueil	26
1. Données avant l'initiation du TCZ M0.....	26
2. Données après la première perfusion de TCZ	29
a. Complications de la corticothérapie et tolérance du traitement	29
b. Dose de GC à M0	29
c. Évaluation de l'efficacité du traitement.....	30
d. Évaluation de la tolérance du traitement.....	30
e. Évolution de la prescription de TCZ au cours du temps.....	31
f. Délai de sevrage en GC.....	31
IV. Tests statistiques	33
V. Éthique	33
Résultats	35
I. Partie 1 : données à M0	37
1. Profils des patients traités à l'inclusion	37
a. Caractéristiques démographiques.....	37
b. Antécédents et comorbidités	37
c. Complications de la corticothérapie	38
2. Caractéristique du rhumatisme.....	39
a. Durée d'évolution.....	39
b. Association à une ACG	39
c. Association à une néoplasie	39
d. Évaluation de la PPR par imagerie	40
1. TEP TDM	40
2. TDM TAP et échographie	40
3. Corticothérapie et traitements associés.....	41
a. Corticothérapie.....	41

b.	Association à un csDMARD.....	41
c.	Données concernant le MTX	41
d.	AINS et autres antalgiques	42
4.	Paramètres d'activité du rhumatisme à MO	43
a.	Localisation des douleurs	43
b.	Paramètres d'évaluation subjectifs.....	43
c.	Valeur de la CRP.....	43
5.	Modalité d'instauration du TCZ.....	44
a.	Causes d'introduction du TCZ.....	44
b.	Voie d'administration et dose à l'initiation	44
1.	Voie intraveineuse (IV)	44
2.	Voie sous-cutanée (SC)	44
II.	Partie 2 : Efficacité et tolérance sous TCZ.....	46
1.	Évaluation de l'efficacité.....	46
a.	Sevrage en GC.....	46
b.	Décroissance des GC.....	48
c.	Sevrage en METHOTREXATE.....	49
d.	Paramètres d'évaluation de la PPR.....	50
1.	EVA, DM, CRP.....	50
2.	Opinion du patient	53
2.	Évaluation de la tolérance	53
III.	Partie 3 : Évolution de la prescription du TCZ au cours du temps	55
1.	Tentative de sevrage (TS).....	56
a.	Tentative d'espacement (TE).....	56
b.	Tentative de réduction de dose du TCZ (TR)	56
c.	Tentative d'arrêt de traitement (TA).....	56
d.	Changement de voie d'administration.....	56
e.	Notion de guérison et rémission.....	57
	Discussion	59
	<i>Alternative à la corticothérapie dans la PPR</i>	59
	<i>Faible effectif atteint.....</i>	61
	<i>Confrontation des données épidémiologiques avec la littérature</i>	62
	<i>Difficulté d'évaluation des paramètres d'activité.....</i>	63
	<i>Données d'efficacité</i>	64
	<i>Données de tolérance.....</i>	66
	<i>Stratégies de sevrage en TCZ.....</i>	68
	Conclusion	71
	Bibliographie	72
	Annexe.....	75

Introduction

I. Généralités sur la PPR

La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) est un rhumatisme inflammatoire chronique, de cause inconnue, affectant presque exclusivement le sujet âgé après 50 ans. Elle est caractérisée par des arthromyalgies inflammatoires associées à une raideur des ceintures. Il existe dans certains cas une association avec une artérite à cellules géantes (ACG), une vascularite granulomateuse systémique des gros vaisseaux affectant l'aorte et ses branches.

Il s'agit d'une atteinte articulaire bénigne dans sa forme commune. Parfois, elle s'associe à un cancer prenant alors la forme d'un syndrome paranéoplasique.

1. Épidémiologie (1)

La PPR touche environ 0,6% de la population. L'incidence augmente avec l'âge avec un pic entre 70 et 79 ans. Elle est exceptionnelle avant 50 ans. Elle est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'incidence dépend de la localisation géographique et de la population : il existe un gradient Nord-Sud avec une fréquence qui décroît du Nord vers le Sud de l'Europe.

La PPR est beaucoup plus fréquente que l'ACG (entre 3 et 10 fois plus). Dans 15% des cas, elle s'associe d'emblée à une ACG, et dans 15 à 20% des cas, elle y est secondairement associée. Pour certains auteurs, la PPR et l'ACG sont des expressions cliniques différentes d'une même pathologie.

Dans certains cas, la PPR est associée à un cancer. Le taux de PPR paranéoplasique est difficile à estimer avec une grande variabilité selon les auteurs.

L'existence de ces formes impose une vigilance particulière notamment en cas de formes atypiques ou de cortico-dépendance. (2) (3)

2. Physiopathologie (4)

L'origine de la maladie n'est pas connue : plusieurs hypothèses ont été proposées mais aucune réellement confirmée. De plus, peu d'études portent sur la PPR isolée, et la grande majorité d'entre elles se sont intéressées à l'ACG associée à la PPR.

Tout d'abord, l'âge du début du rhumatisme suggère une responsabilité de la part d'un système immunitaire sénescant.

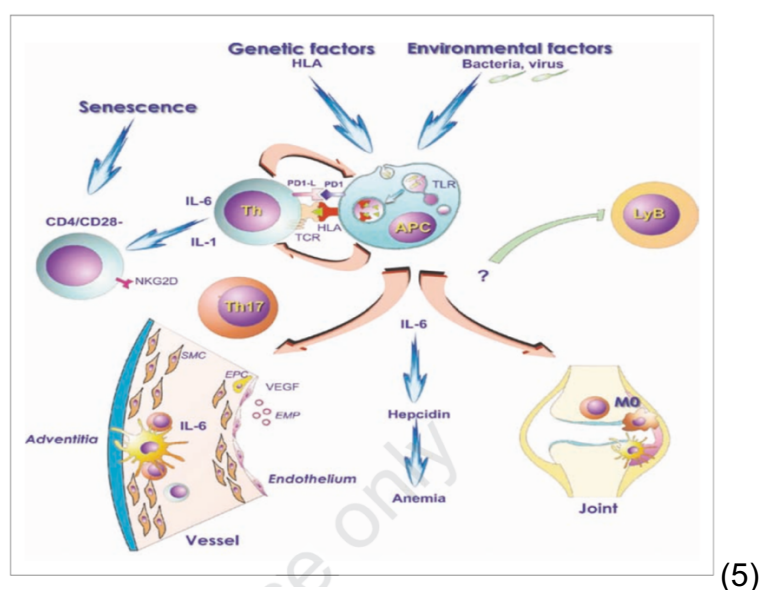
Ensuite, comme de nombreux rhumatismes inflammatoires d'origine immunologique, l'implication de facteurs génétiques est suspectée, notamment le système HLA. Des associations sont en effet décrites entre le polymorphisme HLA DRB1*04 et la PPR et/ou l'ACG. Ce rôle est également sous-tendu par l'existence de cas familiaux, une prépondérance ethnique et des variations géographiques (incidence plus élevée de la PPR dans le Minnesota où la population est majoritairement d'origine Nord Européenne). (5)

Interviennent également des facteurs environnementaux en partie identifiés. En effet, le rôle pathogène des agents infectieux a été suggéré devant la variation saisonnière de l'incidence de la maladie ainsi que par le gradient Nord-Sud. Plusieurs agents infectieux ont ainsi été suspectés (VRS, Adénovirus, PVB19, mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae) mais les études sont contradictoires.

L'étude de biopsie synoviale de sites pathologiques (bourses sous acromio-deltoïdiennes) a révélé l'existence d'un infiltrat inflammatoire non spécifique comportant un taux élevé de Lymphocytes T (LT) CD4+ et de macrophages. Ces cellules, activées par un mécanisme physiopathologique inconnu, seraient responsables d'une production sur le site lésionnel, de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNFβ, IL-1β) responsables de la maladie. (6) Des données récentes

indiquent également l'implication des lymphocytes Th17 avec une augmentation de cette population dans le sang périphérique des patients avec PPR (7).

Ainsi la physiopathologie de la PPR reposerait sur un mécanisme pluri factoriel, impliquant des facteurs environnementaux et génétiques : elle résulterait de l'activation aberrante d'un système immunitaire sénescé altéré, en réponse à un stimuli environnemental inconnu potentiellement viral/bactérien, chez des sujets génétiquement prédisposés.



3. Diagnostic positif

Classiquement, le tableau clinique est celui d'arthralgies inflammatoires associées à une raideur, de topographie rhizomélisque bilatérale et symétrique.

Il existe des manifestations dites atypiques, qui sont toutefois fréquentes et rendent le diagnostic peu aisé en pratique courante en raison du nombre élevé de diagnostics différentiels : manifestations articulaires périphériques (45%), atteinte d'une seule ceinture, asthénie et altération de l'état général. (8)

L'objectif du diagnostic ne repose pas tant sur la nécessité d'un traitement précoce, que sur l'importance d'éliminer une ACG ou une néoplasie associée, ainsi que

d'éliminer le diagnostic différentiel (polyarthrite rhumatoïde (PR) du sujet âgé, pathologies mécaniques, syndrome RS3PE, endocardite infectieuse...).

L'échographie des ceintures aide au diagnostic clinique afin d'objectiver une inflammation des structures périarticulaires.

Enfin, l'utilisation du PET TDM a l'avantage d'apporter une aide au diagnostic positif (fixation périarticulaire rhizomélique), de rechercher une ACG associée, et d'éliminer une néoplasie. Il est souvent utilisé en cas de PPR cortico-dépendantes.

Afin de faciliter le diagnostic, en 2012 sont publiés des critères de classification ACR/EULAR de la PPR.

Tableau 1. Critères de classification de la PPR, ACR/EULAR 2012 (9)

Critères de classification de la PPR: critère obligatoire: age >50 years, douleur bilatéral des épaules et VS et/ou CRP anormales

	Points sans échographie (0-6)	Points avec échographie (0- 8)
Raideur matinale >45 min	2	2
Douleur ou limitation de la hanche	1	1
Absence de FR ou ACPA	2	2
Absence d'atteinte périphérique	1	1
Au moins une épaule avec bursite bursite sous acromio-deltoïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite de la gléno-humérale et au moins une hanche avec synovite et/ou bursite trochantérienne	Non applicable	1
Les 2 épaules avec bursite bursite sous acromio-deltoïdienne, ténosynovite de la longue portion du biceps, synovite de la gléno-humérale	Non applicable	1

4. Traitement de la PPR et recommandations

Malgré l'absence d'étude contrôlée randomisée, le traitement de première intention repose sur une corticothérapie orale.

La dose initiale de GC, le schéma de diminution et la durée de traitement font l'objet de discussions depuis plusieurs années, conduisant à la mise en place de

recommandations internationales en 2015 et permettant ainsi de délimiter le cadre de prescription.

Recommandations ACR EULAR 2015 sur la prise en charge de la PPR : (10)

- Une dose initiale de GC 12,5 à 25mg/j est préconisée
- Une décroissance progressive et un objectif de décroissance de 10mg/j en 4 à 8 semaines
- Une durée minimale de traitement de 12 mois avec un programme de décroissance individuel et personnalisé

Tableau 2. Recommandations de la prise en charge de la PPR, ACR/EULAR 2015

Table I - Therapy of polymyalgia rheumatica according to the 2015 EULAR-ACR recommendation (5).

Event	Dose	Specifications
<i>Oral prednisone</i>		
Initial treatment	12.5-25 mg/day	Higher dose if risk factors for relapse/prolonged therapy (female sex, high ESR, peripheral arthritis) Lower dose if risk factors for adverse events (comorbidities, female sex, comedication)
At 4-8 weeks	Target dose 10 mg/day	Assuming a response to GC treatment (defined improvement of PMR symptoms by 70% on a VAS)
> 4-8 weeks	Taper by 1mg/month until discontinuation	In case 1 mg tablets are not available or 1mg reductions are not feasible, similar dose reduction strategies might be applied
Relapse	Increase to pre-relapse dose	Until remission is re-achieved, then taper to dose where relapse occurred within 4-8 weeks
<i>Intramuscular methylprednisone</i>		
Initial treatment	120 mg every 3 weeks	Possible alternative to oral prednisone if available and a lower cumulative GC dose is desired
12-48 weeks	100 mg every month, dose reduction by 20 mg every 12 weeks	
>48 weeks	40 mg every month, dose reduction by 20 mg every 16 weeks until discontinuation	
<i>Methotrexate</i>		
Initial therapy	7.5-10 mg/week	Concomitantly to oral prednisone in case of risk factors for relapse/prolonged therapy or adverse events
Follow-up	7.5-10 mg/week	In case of relapse, insufficient response to prednisone or prednisone related adverse events

Le METHOTREXATE (MTX) est recommandé en cas de facteurs de risques de mauvaise évolution, longue durée de traitement ou effets indésirables de la corticothérapie. Pour autant, les études concernant l'utilisation du MTX sont contradictoires et leur efficacité est modérée.

Aucune autre biothérapie n'est recommandée en raison des résultats négatifs sur différentes études réalisées.

II. IL-6 et PPR

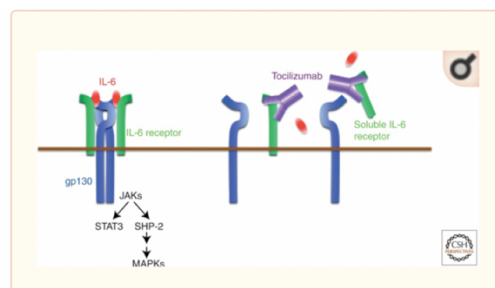
1. Généralités sur l'IL-6

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire produite localement sur un site lésionnel, par différents types cellulaires (lymphocytes T (LT), lymphocyte B (LB), macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes) suite à un stimulus.

C'est une cytokine pléiotrope. Dans des conditions physiologiques, l'IL-6 stimule la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation notamment au niveau hépatique (CRP, sérum amyloïde A et fibrinogène). Elle a un rôle dans l'immunité acquise en stimulant l'activation cellulaire, la production antigénique par les lymphocytes B (LB) et le développement des lymphocytes T (LT).

L'IL-6 est donc à la croisée entre l'immunité acquise et l'immunité innée. Son activité pléiotrope permet d'expliquer la variabilité et l'atteinte systémique des maladies liées à sa dysrégulation. (11)

L'IL-6 agit sur les cellules via son récepteur (IL-6R), existant sous deux formes, soluble et membranaire. Le complexe IL-6/IL-6R ainsi formé, est capable d'activer 2 voies de signalisation intra cellulaire, la voie des MAPK et la voie de STAT3, via l'activation des Janus Kinase, responsable de la cascade d'activation génique impliquée dans la synthèse des protéines de l'inflammation.



(11)

2. Le rôle de l'IL-6 dans la PPR

Le rôle de l'IL-6 dans le développement de maladies auto immunes, notamment dans la PR, a été mis en évidence à la fin de années 1980 : l'analyse des cultures de membranes synoviales de patients atteints de PR mettait en évidence des taux élevés d'IL-6 suggérant sa contribution dans les mécanismes de l'inflammation chronique et de l'auto immunité. (12)

C'est au tout début des années 1990 que son rôle dans la PPR est suggéré : DASGUPTA et PANAYI ont mis en évidence des taux élevés d'IL-6 sanguins chez des patients atteints de PPR / GCA (12 PPR et 3 GCA) non traités, et ont montré une baisse significative de ce taux après traitement par glucocorticoïdes (GC). (13)

Par la suite, plusieurs études ont confirmé la présence d'un taux circulant d'IL-6 supérieur chez les patients atteints de PPR. Pour ALVAREZ-ROGRIGUEZ et al, l'IL-6 est la cytokine ayant le taux sanguin le plus élevé chez les patients atteints de PPR. (12)

Enfin, d'autres études ont montré un lien entre un taux élevé d'IL-6 et le risque de rechute ou de cortico-dépendance (14) (15). Ainsi, le taux circulant d'IL-6 serait le miroir de l'activité de la PPR.

III. TOCILIZUMAB (16)

1. Généralités

Le TOCILIZUMAB (TCZ) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, de la sous classe des IgG dirigé contre la portion soluble et membranaire du récepteur de l'IL-6. Il s'agit du premier anti IL-6R développé.

Le TCZ a été pour la première fois approuvé dans le traitement de la maladie de Castelman au Japon en 2005. Il a désormais l'AMM en Europe pour la PR et l'arthrite

juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire et systémique, ainsi que dans le syndrome de relargage cytokinique (SRC) après traitement par CAR-Tcell (chimeric antigen receptor T cell).

Depuis 2017, il bénéficie d'une extension d'indication pour l'ACG. Plusieurs études sont en cours dans d'autres pathologies, dont tout récemment dans le traitement de la COVID-19, mais les résultats semblent décevants.

Le TCZ existe sous forme intraveineuse (IV) (4mg/kg ou 8mg/kg) administré mensuellement, ou sous forme sous cutanée (SC) (162mg) administré de manière hebdomadaire.

2. Données de tolérance

Dans la mesure où il n'existe pas d'étude de phase III portant sur la tolérance du TCZ dans la PPR, les seules données de tolérances disponibles sont celles issues d'études portant sur la PR, ainsi que sur l'ACG. Les doses et voies d'administration étant identiques dans ces indications.

L'effet indésirable (EI) le plus fréquemment observé concerne l'augmentation du risque infectieux (4,7/100 patients années (PA)) (17) (18).

Les autres EI fréquents concernent des perturbations du bilan biologique, notamment un risque de cytopénies (leuco-neutropénies et thrombopénies)(19), de perturbation du bilan hépatique (cytolyse)(20) et de dyslipidémie. Elles régressent en général à l'arrêt du traitement.

Des cas rares mais graves de perforations digestives ont été rapportés 0,2 à 0,5/100 PA).(18) (17)

IV. Rationnel d'utilisation du TCZ dans la PPR

1. PPR cortico dépendante ou cortico résistante

Habituellement, la PPR est très spectaculairement améliorée par de faibles doses de GC. Les symptômes cliniques s'améliorent au bout de quelques jours et la CRP se normalise en 2 à 4 semaines.

Néanmoins, environ 50% des patients présentent une rechute lors de la décroissance des GC, et cela survient en général dans les premiers mois de traitement. (21)

Plusieurs études ont évoqué des facteurs de risque de mauvaise réponse ou des facteurs prédictifs de rechute : l'âge élevé, le sexe féminin, un taux élevé de CRP/ VS au diagnostic, une baisse trop rapide des GC, l'existence d'arthrites périphériques. Néanmoins, les études se contredisent et actuellement, aucun facteur n'est utilisé en pratique courante pour dépister les potentiels mauvais répondeurs. (21)

En cas de cortico-dépendance, la stratégie thérapeutique consiste à remonter au palier de GC supérieur. Cela entraîne donc un prolongement de la durée totale de corticothérapie. (10)

2. Comorbidités et PPR

Environ 65% des patients atteints de PPR présenteraient un ou plusieurs évènements indésirables graves liés à la corticothérapie au long cours. (21) (22)

Les patients atteints de PPR sont en général des patients âgés voire très âgés, avec une ou plusieurs comorbidités. De plus, ils présentent souvent une longue histoire de corticothérapie, parfois de plusieurs années.

Les recommandations ACR/EULAR 2015 préconisent l'évaluation systématique des comorbidités chez tous les patients suivis pour une PPR, ainsi que l'adaptation de la dose initiale de GC et du schéma de décroissance en fonction des comorbidités.(10)

Les principales comorbidités des patients atteints de PPR sont celles inhérentes à l'âge et potentialisées par la prise de GC soit : les complications métaboliques ou cardio-vasculaires, l'ostéoporose et l'atteinte oculaire (cataracte).

3. Expérience du TCZ dans la PPR et l'ACG

Les données d'efficacité du TCZ dans la PPR reposent actuellement uniquement sur des cas cliniques isolés ou des séries de quelques patients traités en ouverts.

Depuis 2017, nous bénéficions des résultats d'une étude contrôlée randomisée portant sur l'utilisation du TCZ dans l'ACG : l'étude GiACTA.

a. Étude GiACTA

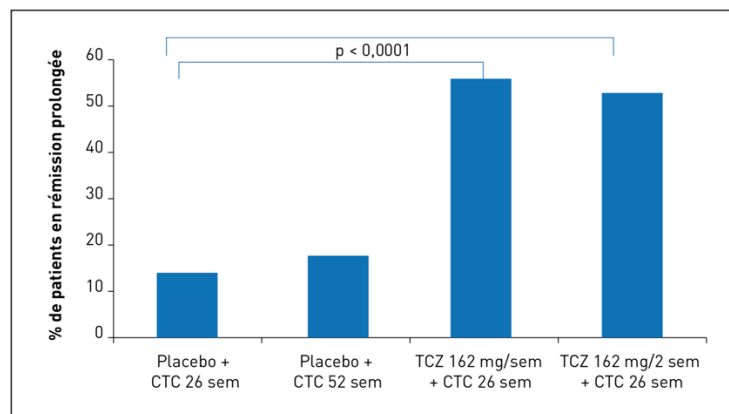
Il s'agit d'une étude multicentrique internationale de phase 3 contrôlée versus placebo portant sur l'utilisation du TCZ dans l'ACG. Elle a été conduite entre 2013 et 2015. (23) (24)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ dans le traitement de l'ACG. 251 patients ont été inclus. L'étude portait sur 52 semaines de double aveugle, suivies d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines. 4 groupes ont ainsi été formés : le groupe A (TCZ 162mg/semaines associées à des GC à dose régressive sur 26 semaines), le groupe B (TCZ 162mg/2semaines + GC à dose régressive sur 26 semaines), le groupe C (Placebo + GC à dose régressive sur 26 semaines) et le groupe D (Placebo + GC à dose régressive sur 52 semaines).

A 12 mois, 56% des patients du bras A et 53,1% des patients du bras B ont atteint une rémission prolongée contre 14% dans le bras C ($p < 0,0001$) et 17,6% dans le bras D ($P < 0,0002$). Par ailleurs, l'ajout de TCZ a permis une réduction significative des doses cumulées de prednisone. La tolérance a été identique dans les 4 bras.

Cette étude a conduit à une extension d'AMM du TCZ dans l'ACG en 2017. Les résultats de cet essai ont fait l'objet d'une présentation en plénière au congrès de l'ACR en 2016.

Figure 1 : Taux de patients en rémission prolongée à 12 mois (critère principal) dans l'étude GiACTA évaluant l'efficacité du TCZ dans l'AGC



(23) (6)

b. Étude GiACTA versus réalité (25)

Afin d'étudier la reproductibilité de cette étude en vraie vie, Calderon-Goercke et al ont présenté en 2020 une étude comparant les données de l'étude GiACTA avec une étude multicentrique de pratique quotidienne du TCZ dans la PPR.

Ils ont comparé 134 patients issus des centres hospitaliers espagnols avec les patients de l'étude GiACTA. En dépit de différences épidémiologiques et cliniques, le TCZ a montré le même profil d'efficacité. Côté tolérance, il était noté plus d'infections sévères dans l'étude espagnole.

c. Étude SEMAPHORE

L'essai SEMAPHORE (*Safety and efficacy of tocilizumab versus placebo in polymyalgia rehumatica witch glucocorticoids dependance*) est un essai multicentrique évaluant le TCZ comparativement à un placebo dans la PPR cortico-

dépendante. Il s'agit de la première étude contrôlée randomisée contre placebo de grande ampleur sur le sujet. Elle est actuellement en cours dans plusieurs centres en France.

V. Justification de l'étude

La PPR est un rhumatisme inflammatoire fréquent du sujet âgé pour lequel le traitement actuel repose uniquement sur une corticothérapie au long cours. La fréquence de rechute est importante, allongeant la durée de la corticothérapie chez des sujets fragiles et comorbides. Il est donc urgent de mettre en place une stratégie thérapeutique de recours en cas de cortico-dépendance ou de comorbidités importantes rendant difficile l'utilisation des GC au long cours.

Jusqu'à présent, aucun traitement à visée d'épargne cortisonique n'a démontré clairement son intérêt dans cette indication.

Sur la base du rationnel physiopathologique du blocage de l'IL-6R dans la PPR, et des données d'efficacité du TCZ dans l'ACG, certains centres utilisent le TCZ dans les PPR cortico-dépendantes ou en cas de nécessité de sevrage rapide en corticoïdes.

En l'absence de recommandations, les indications et les modalités d'utilisation du TCZ dans cette indication sont laissées à l'appréciation du prescripteur spécialiste.

Il s'agit de la plus grande cohorte de patients traités par TCZ pour une PPR. L'objectif de cette étude était de recueillir les modalités de traitements, d'efficacité et de tolérance, à travers les pratiques de plusieurs centres hospitaliers français.

Matériel et Méthode

I. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique portant sur des patients suivis pour une PPR et traités par TCZ dans différents centres hospitaliers de France.

II. Population étudiée

Notre étude s'est intéressée aux patients suivis pour une PPR traités par TCZ pour une durée d'au moins 3 mois.

Le diagnostic de PPR répondait aux critères ACR/EULAR 2012.

Les patients présentant une association avec une ACG ont été inclus lorsque celle-ci était considérée comme non active, à la fois cliniquement et sur les données d'imagerie (TEP TDM), et que l'indication du TCZ était retenue uniquement sur une activité de la PPR.

Plusieurs centres ont été sollicités incluant les CHU de Lille, Paris (Cochin et Kremlin-Bicêtre), Brest, Reims, Amiens, Nice, Besançon, Clermont Ferrand, Nantes, ainsi que les CH d'Arras, Lomme, et Valenciennes.

Les patients bénéficiant du TCZ dans le cadre d'études interventionnelles en cours ou passées n'ont pas été inclus.

Tous les patients traités par TCZ pour une autre indication étaient exclus (ACG, PR, spondyloarthropathies).

III. Méthode de recueil

La liste des patients à inclure a été apportée par la DIM (Département des Informations Médicales) ainsi que par la pharmacie centrale de l'hôpital des différents services sollicités.

L'ensemble des données épidémiologiques, clinico-biologiques, ainsi que les données d'efficacité de tolérance et de modalités de traitement ont été recueillies entre 2005 et septembre 2020. Elles ont été colligées à partir de la lecture des courriers d'hospitalisation conventionnelle (HC), d'hospitalisation de jour (HDJ) et de consultation (CO), ainsi que par l'analyse des dossiers médicaux hospitaliers.

L'ensemble des données recueillies est détaillé à la page suivante.

1. Données avant l'initiation du TCZ M0

Les données épidémiologique, clinico-biologiques, diagnostiques et thérapeutiques à M0 correspondent aux données rapportées avant la date d'initiation du TCZ. Tous les patients ont bénéficié d'une réévaluation du diagnostic avant l'introduction du TCZ. Celle-ci s'est faite soit au cours d'une HDJ, d'une HC ou d'une CO. Les données à M0 sont issues de cette évaluation.

Les données de CRP, d'indices d'activité et de dose de GC à M0, sont issues de l'évaluation en HDJ ou en HC lors de la première injection de TCZ lorsqu'il s'agissait d'une voie IV. Lorsqu'il s'agissait d'une initiation par voie SC, ces données provenaient du dernier courrier de consultation avant la prescription du médicament.

L'ensemble des données à M0 a été répertorié dans la page suivante.

Une distinction a été faite entre les comorbidités des patients définies par les antécédents notables préexistants à la PPR et les complications de la corticothérapie définies comme des événements survenus après le début de la maladie et pouvant être rattachés à la corticothérapie.

Les données d'examens d'imagerie étaient recueillies lorsque ceux-ci étaient réalisés juste avant l'introduction de TCZ, c'est-à-dire au moment de la réévaluation du rhumatisme. N'ont pas été pris en compte les examens réalisés au moment du diagnostic de la PPR.

Lorsque cela était précisé, les valeurs des SUV max de fixations au PET TDM ont été répertoriés. En raison d'un nombre important de données manquantes, celles-ci n'ont pas été exploitées.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques recueillies à M0 :

<p><i>Données épidémiologiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Initiales du patient - Année de naissance - Age - Age de début du rhumatisme - Sexe - Centre de suivi
<p><i>Données clinico-biologique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids - IMC - Tabac : ancien fumeur/ fumeur actif/non-fumeur/ nombre de PA - Diabète : compliqué ou non - Coronaropathie : IDM, Stent - Complication de la corticothérapie : <ul style="list-style-type: none"> • Ostéoporose : sévère, fractures, gravité des fractures • Infection : sévère / répétées • Déséquilibre diabète : complications macrovasculaires ou microvasculaires • Autre : pathologie oculaire/ psychiatrique
<p><i>Données diagnostiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge du début de la PPR - Durée d'évolution du rhumatisme - Réalisation d'un PET TDM - Réalisation d'un TDM TAP - Réalisation d'échographie
<p><i>Données thérapeutiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de GC actuelle - Association avec un csDMARD antérieure ou actuelle : Nom de la molécule/ Durée/ Dose
<p><i>Cause d'introduction du TOCILIZUMAB :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortico-dépendance sur les douleurs - Cortico-dépendance sur la CRP - Cortico-dépendance sur douleurs+ CRP - Épargne cortisonique : Complications des GC : si oui laquelle - Autre
<p><i>Évaluation du rhumatisme :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose GC dite minimale-efficace - CRP - Localisation des sites douloureux : ceinture scapulaire/ pelviennes/ rachis/ périphériques <ul style="list-style-type: none"> ○ EVA douleur ○ Nombre de réveils nocturnes douloureux ○ Temps de dérouillage matinal (DM) ○ Traitement antalgique : paliers 1/2/3 ○ Évaluation PET TDM (si existe) : SUV max, localisation SUV max

2. Données après la première perfusion de TCZ

Ces données comprennent les modalités de traitement, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance, ainsi que les modifications de posologies ou de voie d'administration. Elles sont issues de l'évaluation à M3 M6 M12 M24 M36 M48 M60 M72.

a. Complications de la corticothérapie et tolérance du traitement

Les fractures sévères ostéoporotiques comprenaient les fractures vertébrales (FV), les fractures de l'extrémités supérieurs du fémur (FESF), les fractures de l'extrémité supérieur de l'humérus (ESH), les fractures du tibia et les fractures du bassin.

Les fractures non sévères comportaient toutes les autres localisations de fracture.

L'ostéoporose était définie par un seuil de DMO inférieur ou égal à 2,5DS.

Les infections étaient considérées comme sévères lorsqu'elles ont nécessité une hospitalisation ou un recours aux antibiotiques par voie IV. Les infections étaient considérées comme répétées lorsqu'elles survenaient plus de 3 fois par an.

b. Dose de GC à M0

Une distinction a été faite entre la dose de GC minimale efficace et la dose de GC à M0. La dose de GC minimale efficace était considérée par le patient ou par le rhumatologue comme étant la dose minimale permettant un soulagement des douleurs et l'absence de CRP. La dose de GC à M0 correspondait à la dose de corticoïdes dont bénéficiait le patient avant l'introduction du TCZ. Celle-ci dépendait d'une décision partagée entre le patient et le prescripteur (souvent plus basse que la dose minimale efficace afin de limiter les effets indésirables de la GC).

c. Évaluation de l'efficacité du traitement

Les critères d'évaluation de l'efficacité reposaient sur l'EVA douleurs, le temps de dérouillage matinal, le nombre de réveils nocturnes douloureux. Le DAS-PPR n'a pas été recueilli car utilisé par un seul centre.

L'opinion globale du patient a été recueillie suivant les données des courriers. Certains centres utilisaient des pourcentages de satisfaction.

Dans ce cas, une concordance était réalisée dans un souci d'homogénéisation des résultats :

- >80% de satisfaction : très satisfait
- Entre 50 et 80% de satisfaction : satisfait
- Entre 30 et 50% : peu satisfait
- <30% : non satisfait

d. Évaluation de la tolérance du traitement

Les complications infectieuses ont été classifiées suivant le même schéma qu'à M0.

Concernant les cytopénies, l'importance de la neutropénie a été recueillie suivant la classification de l'OMS.

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
PNN (/mm ³)	>2000	1500-2000	1000-1500	500-1000	<500

Concernant les perturbations du bilan hépatique, celles-ci ont été classées en fonction de leur variation par rapport à la normale (<3N, entre 3 et 6N, >6N).

e. Évolution de la prescription de TCZ au cours du temps

Ont été colligées les modifications de fréquence d'administration du TCZ (espacement ou rapprochement), les modifications de doses, ainsi que les dates et les raisons de ces modifications.

Étaient considérées comme une tentative de sevrage (TS), toutes stratégies visant à interrompre progressivement l'utilisation du TCZ au cours du temps, et ce en raison d'une maladie en rémission : tentative d'espacement des perfusions (TE), tentative de réduction de doses (TR), tentative d'arrêt (TA).

Les espacements se sont opérés par paliers de 6, 8, 10 et 12 semaines lorsque les TCZ étaient administrés par voie IV, et par palier de 10 à 30 jours par voie SC.

Les réductions de doses ont été réalisées en passant de 8mg/kg à 6mg/kg ou 4mg/kg pour la forme IV. Il n'y avait pas de diminution de posologie pour les formes SC.

f. Délai de sevrage en GC

Parfois, plusieurs tentatives de sevrage en GC ont été réalisées. Le délai de sevrage correspondait dans ce cas à la dernière tentative.

Tableau 2. Évaluation sous TOCILIZUMAB : à M1 M3 M6 M12 M18 M24 +/-M30 M36 M48 (4A) M60 (5A) M72 (6A)

<p><i>Modalité du traitement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Posologie de TCZ - Fréquence d'administration du TCZ - Voie d'administration - Association csDMARD : type/dose/voie - Dose de corticoïdes - Antalgie : paliers 1/2/3
<p><i>Évaluation efficacité</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Opinion globale du patient - Localisation des sites douloureux : ceinture scapulaire/plevienne/rachis/articulations périphériques - EVA douleur - Temps de dérouillage matinal - Réveils nocturnes douloureux - Évolution vers une ACG - CRP
<p><i>Évaluation de la tolérance</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets secondaires : infectieux/ digestifs/ chirurgicaux/ cancer/ostéoporose/diabète/ perturbations bilan biologique (leuco-neutropénie/ thrombopénie/perturbation bilan hépatique) - Diminution de posologie en lien avec l'EI - Arrêt en lien avec l'EI
<p><i>Évolution de la prescription de TCZ au cours du temps</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Espacement des injections : oui/non/ fréquence/succès/échec - Diminution de posologie : oui/non/dose/succès/échec - Tentative d'arrêt : oui/non/succès/échec - Délai de sevrage en GC - Durée maximum de traitement par TCZ - Délai de surveillance après arrêt du TCZ

IV. 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 déviation 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 de Shapiro-Wilk. Les médianes du délai de sevrage et de la durée de traitement par TCZ ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier.

Pour étudier l'évolution des paramètres d'activités (EVA, dérouillage matinal et CRP) à M0, M3 et M6, un modèle linéaire mixte a été utilisé avec comme effet fixe le temps, et un effet aléatoire « patient » pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées. L'adéquation du modèle a été vérifiée en regardant la normalité des résidus. En cas d'écart à la normalité des résidus, la variable a été transformée en logarithme. Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

Aucune étude de comparaison n'a pu être réalisée en raison du faible effectif et du nombre de données manquantes.

V. Éthique

L'étude a fait l'objet d'une déclaration au Comité national de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du CHRU de Lille autorisant le recueil. L'étude a été enregistrée dans le registre de l'Institut Nationale des Données de Santé (INDS) sous la méthodologie de référence MR004.

Une demande d'accord multi centre a été réalisée auprès de la DRI (Direction de la Recherche et de l'Innovation) du CHRU de Lille. Une convention a été signée par chacun des centres.

La non opposition des patients à participer à l'étude a été obtenue par le biais d'un courrier informatif envoyé individuellement à chacun d'entre eux.

Résultats

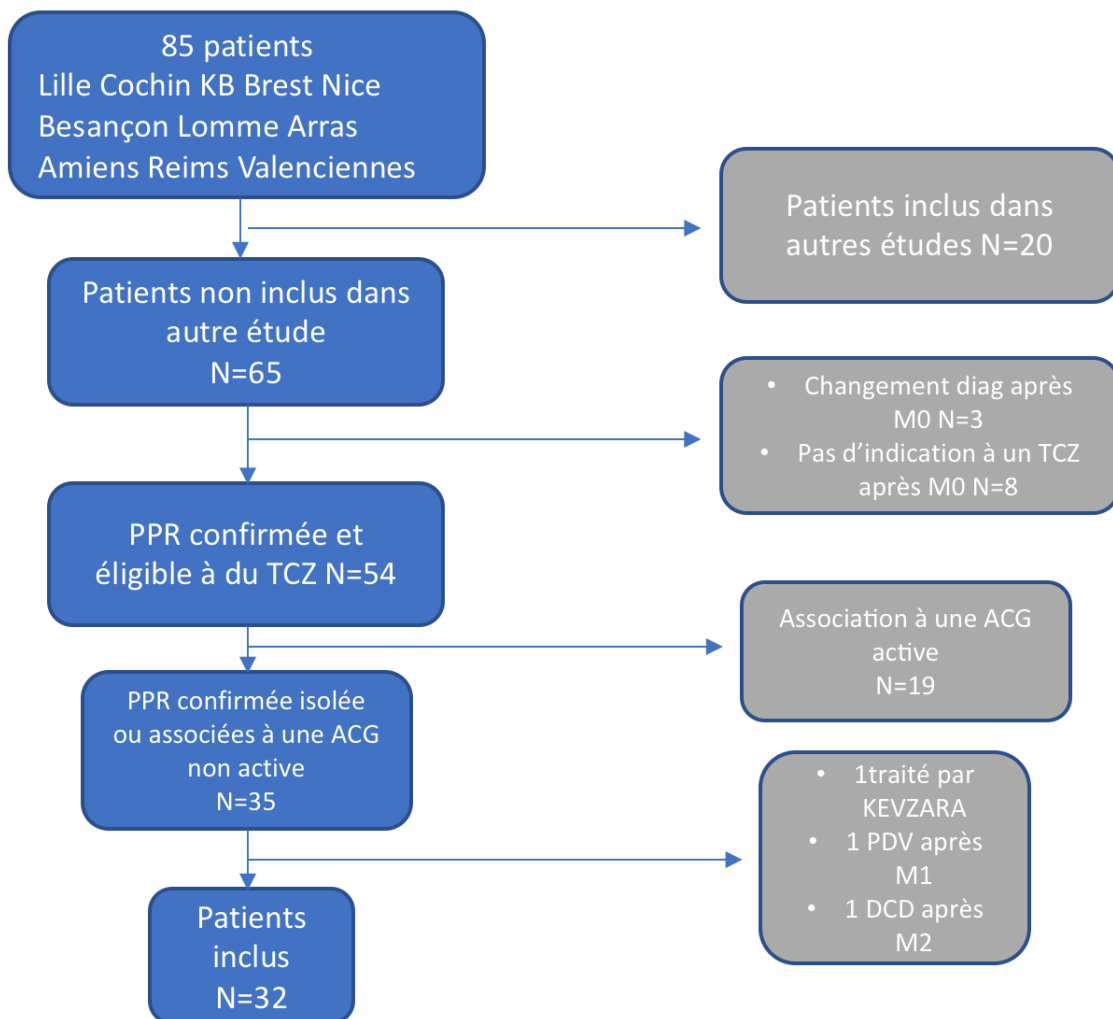
Diagramme de flux

85 dossiers de patients ont été étudiés issus de 13 centres : Lille, Amiens, Cochin (APHP), Kremlin-Bicêtre (APHP), Nice, Besançon, Reims, Brest, Clermont-Ferrand, Nantes, Lomme, Arras et Valenciennes.

32 patients ont finalement été inclus dans l'analyse.

Parmi les patients exclus, il y avait 20 patients déjà suivis dans d'autres études, 3 patients pour lesquels la réévaluation à M0 a reconsidéré le diagnostic (PR séropositive ou séronégative, polyarthrite indifférenciée), 8 patients pour lesquels le TCZ n'a pas été retenu après la réévaluation à M0. Nous avons également exclu 19 patients présentant une ACG active, (dont 1 ayant développé les symptômes juste avant la première perfusion de TCZ), 1 patient perdu de vue (PDV) après la 1^{ère} perfusion, 1 patient mis finalement sous KEVZARA, et enfin 1 décès à M2 de l'initiation du TCZ.

Figure 1 : Diagramme de flux

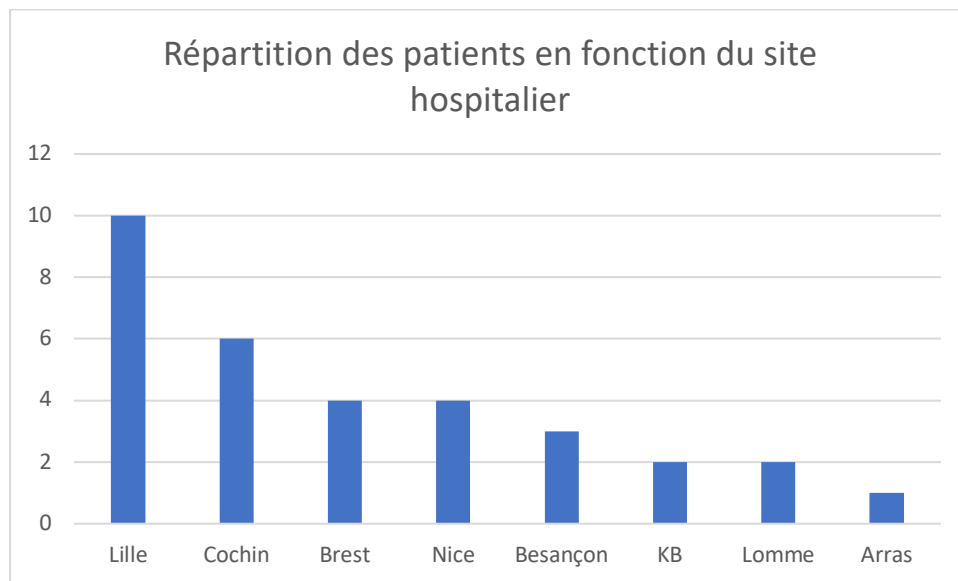


I. Partie 1 : données à M0

1. Profils des patients traités à l'inclusion

a. Caractéristiques démographiques

Parmi les 32 patients, 10 (31%) provenaient du CHRU de Lille, 6 (19%) de Cochin, 4 (12,5%) du CHU de Brest, 4(12,5%) du CHU de Nice, 3 (9%) du CHU de Besançon, 2 (6%) de Kremlin-Bicêtre, 2 (6%) du CH de Lomme et 1 (3%) du CH d'Arras.



Il y avait 22 femmes pour 10 hommes (69%), soit un sexe ratio de 2,2 pour les femmes.

L'âge moyen des patients était de 70,2 ans (+/-10,3). L'âge moyen au diagnostic de la PPR était de 65,8 ans (+/-9,2).

Le poids moyen était de 74,4 kg (+/-15,5). La donnée était manquante pour 5 patients.

L'IMC moyen était de 26,6 (+/-5,3), 6 patients avaient un IMC>30, données manquantes pour 10 patients.

b. Antécédents et comorbidités

2 patients (6%) avaient un tabagisme actif, et 5 patients (16%), un tabagisme sevré.

1 patient avait un antécédent de coronaropathie (IDM), et 1 patient en a développé 1 au cours du suivi.

5 patients (16%) avaient un diabète préexistant à la maladie, il était compliqué chez 1 patient (complication micro vasculaires). L'HBA1c moyen de ces patients était de 7,2% (5,5-8,7).

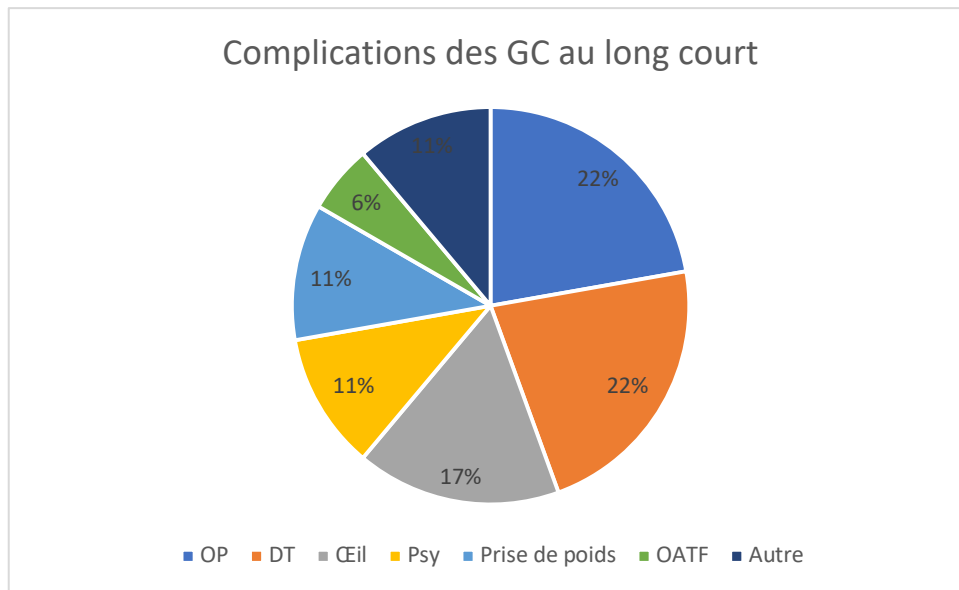
Concernant les antécédents notables, 1 patient présentait un antécédent de neurinome pneumogastrique et de mélanome superficiel, 1 patient présentait un antécédent de thyroïdite d'Hashimoto, 1 patient une maladie de parkinson et 1 patient une hépatite auto-immune.

c. Complications de la corticothérapie

15 patients (47%) présentaient des complications de la corticothérapie, dont 2 en présentaient plusieurs.

Parmi ces complications, nous avons relevé :

- 4 ostéoporose (OP) dont 3 fracturaires,
- 3 déséquilibres de diabète (DT),
- 1 diabète cortico-induit,
- 3 complications ophtalmologiques (œil) (1 décompensation de glaucome chronique, 1 décollement séreux neuroépithéliale, 1 cataracte),
- 2 irritabilités ou changement de caractère,
- 2 prises de poids,
- 1 ostéonécrose aseptique de tête fémorale (OATF),
- 1 canal carpien,
- 1 gastrite.



2. Caractéristique du rhumatisme

a. Durée d'évolution

La durée moyenne d'évolution du rhumatisme avant l'introduction du TCZ était de 28,8 mois (+/-25,9), soit une médiane de 19,5 mois (12,0 ; 30,0).

Pour 4 patients, le délai d'introduction du TCZ par rapport au début du rhumatisme était inférieur à 12 mois (5 mois, 6 mois 8 et 8 mois). Pour 2 d'entre eux, il existait une association avec une ACG non active. Pour ces 4 patients, la dose de cortico-dépendance était élevée, (respectivement de 20, 17,5 et 20 et 30mg/jour).

b. Association à une ACG

4 patients (12,5%) présentaient une association ACG associée à leur PPR. L'ACG était non active cliniquement et sur le PET TDM.

c. Association à une néoplasie

Aucun cancer évolutif n'a été répertorié au moment de l'introduction du TCZ.

1 patiente présentait à la fois un antécédent de mélanome superficiel et de neurinome pneumogastrique.

Chez 1 patient, le PET TDM a révélé un nodule pulmonaire dont l'aspect TDM était en faveur d'un nodule bénin.

1 patient a développé un lymphome cutané en cours de traitement. Chez ce patient, la PPR évoluait depuis 24 mois avant l'introduction du TCZ.

d. Évaluation de la PPR par imagerie

1. TEP TDM

28 patients (88%) avaient bénéficié d'un TEP TDM lors de la réévaluation. Parmi eux, 22 patients (79%) présentaient une fixation articulaire typique de la PPR, 1 patient présentait des fixations atypiques musculaires (deltoïdes, longs supinateurs, long péronier latéral et genou droit), 1 patient n'avait pas de fixation pathologique sur le PET TDM. Les données étaient manquantes chez 4 patients.

La valeur de la SUV max moyenne n'a pas été rapportée en raison du nombre important de données manquantes.

2. TDM TAP et échographie

Un TDM TAP a été réalisé chez 10 patients (31%), et ce en complément du PET TDM. Tous les patients issus du CHU de COCHIN en ont bénéficié. Aucune néoplasie associée n'a été retrouvée.

Une échographie des ceintures a été réalisée chez 10 patients (31%) au moment de la réévaluation du rhumatisme. Les résultats étaient évocateurs d'une PPR chez 9 patients, l'échographie était normale chez 1 patient.

3. Corticothérapie et traitements associés

a. Corticothérapie

La durée moyenne de corticothérapie avant l'initiation du TCZ était de 28,8 mois (+/- 25,9), correspondant également à la durée d'évolution de la PPR avant l'introduction du TCZ.

4 patients ne bénéficiaient pas de GC à l'évaluation de M0. Ceux-ci avaient été interrompus en raison d'une mauvaise tolérance.

La dose moyenne de GC à l'évaluation à M0 était de 10,6mg/jour (+/-5,7)

La dose moyenne de GC considérée comme minimale efficace était de 14,9mg/j (+/- 4,9).

b. Association à un csDMARD

24 patients (75%) bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un traitement par csDMARD. Dans 96% des cas (23/24), il s'agissait du MTX. 3 patients avaient également bénéficié d'un autre csDMARD : 1 par PLAQUENIL, 1 par IMUREL, 1 par LEFLUNOMIDE. 1 patient avait bénéficié uniquement de PLAQUENIL.

c. Données concernant le MTX

La dose médiane de MTX dont avait bénéficié les patients étaient de 15mg/semaine, pour une durée moyenne de 16,6 mois (1-60).

La voie d'administration privilégiée était la voie PO chez 11 patients (soit 46%), 6 patients bénéficiaient du traitement par voie SC, il y avait 6 données manquantes.

14/23 patients (58%) ont maintenu leur MTX lors de la première perfusion. 11 l'ont maintenu à 6 mois.

d. AINS et autres antalgiques

Aucun patient ne bénéficiait d'un traitement par AINS.

6 patients (19%) bénéficiaient d'un traitement antalgique. Il s'agissait pour 2 d'entre eux d'un palier 1, pour 3 d'un palier 2 et pour 1 patient d'un palier 3 à dose conséquente (FENTANYL 150mg/72h).

Aucun patient n'avait bénéficié d'une autre biothérapie antérieure.

Tentatives de sevrage et suivi des patients

N°Patient	Centre	Sevrage en GC	TE, date et fréquence	TA	TCZ Poursuivi/arrêté	Délai suivi après arrêt TCZ (mois)	Durée totale de suivi (mois)
1	Lille	oui à M32	M24(/8s,échec), M33(/5s)		66M en cours		66
2	Lomme	oui à M2		M7 IDM	7M arrêt IDM	5	12
3	Lomme	oui à M32			6M en cours		6
4	Lille	oui à M0	M6 (/6s)		25 M en cours		25
5	Lille	oui à M9	M14(/6s, échec), M20(/6s)		48M en cours		48
6	Cochin	oui à M7	M9 (/6s), M15 (/12s)	M18 rémission	18M: arrêt	6	24
7	Cochin	Non 9mg à M6			6M en cours		6
8	Cochin	oui à M8			12M en cours		12
9	Cochin	Non 5mg à M12	M12 (/5S)		12M PDV	PDV	12
10	Cochin	Non 5mg àM18			18M PDV	PDV	12
11	Lille	oui à M11		M9 pour lymphome cut	9M: arrêt lymphome cut	24 (DCD)	33
12	Lille	oui à M20		M6 et M30 : rémission, echec	40M en cours		40
13	Lille	oui à M0			4M:arrêt	2	6
14	Lille	oui à M12	M15 (/5s)		M18 en cours		18
15	Cochin	Non échec à M6			M6 arrêt: échec	3	9
16	Lille	oui à M0		M30 sinusite: échec	48M en cours		48
17	Lille	oui à M22	M46 (/5s)		52M, en cours		52
18	Lille	oui à M24	M27 (/5s)		33M PDV	PDV	33
19	Brest	oui à M6			12M en cours		12
20	Brest	oui à M14	M6 (/6s) M12 (/10s, échec)	M48: rémission, echec	5ans, arrêt:(échec), repris		60
21	Brest	Non 8mg à M6			6mois en cours		6
22	Brest	oui à M6	M18 (/3S) (SC)	M21: rémission	21M:arrêt	4	25
23	Arras	oui à M6			8M en cours		8
24	Nice	oui à M8		M3 rémission	3M arrêt	3	6
25	Nice	oui à M12		M6: rémission	6M, sarrêt	6	12
26	Nice	Non 4mg à M12		M12 sinusite	12:arrêt, sinusite	0	12
27	Nice	oui à M11		M6	6M:arrêt	5	11
28	Besançon	oui à M6	M7 (/2S) (SC)		8M en cours		8
29	Besançon	oui à M32		M5 (échec), M14(succès): rémission	14M:arrêt	14	28
30	Besançon	oui à M10	M10 (/10J) (SC)		18M en cours		18
31	KB	oui à M6	M12 (/3s) (SC)	M16: rémission	16M	3	19
32	KB	oui à M6	M8		16M en cours		12
	Moyenne	9,4			20		21,8
	Médiane	9			12		12
	Ecart type	7			17,6		17,1

4. Paramètres d'activité du rhumatisme à M0

a. Localisation des douleurs

18 patients (56%) présentaient des douleurs rhizoméliques scapulaires et pelviennes typiques. 9 patients (28%) présentaient des douleurs à la ceinture scapulaire uniquement.

Parmi l'ensemble de ces patients, 3 présentaient en plus des douleurs du rachis et 4 des douleurs au niveau des articulations périphériques. Chez 3 patients, les données manquaient.

b. Paramètres d'évaluation subjectifs

Il existait un nombre conséquent de données manquantes chez 12 patients (37,5%).

Sur les 20 patients restants :

- La valeur médiane de l'EVA douleur était de 6/10 (0-10)
- La valeur médiane du nombre de réveil nocturne était de 1 (1-3)
- La valeur moyenne du dérouillage matinal était de 100,7 minutes (+/-96,9)
- Un seul patient ne présentait aucune douleur. Pour ce patient, la cause de l'introduction du TCZ était la cortico-dépendance sur la CRP.

c. Valeur de la CRP

La valeur moyenne de la CRP au moment de la réévaluation à M0 était de 17mg/l (+/- 18), en regard d'une corticothérapie moyenne à 10,6mg/j. Il existait 2 données manquantes.

5. Modalité d'instauration du TCZ

a. Causes d'introduction du TCZ

La principale indication d'instauration du TCZ était la cortico-dépendance : 28/32 patients soit 87,5%. Parmi ces patients, 24 (86%) étaient cortico-dépendants à la fois sur les douleurs et sur le syndrome inflammatoire (CRP), 2 patients étaient uniquement cortico-dépendant sur les douleurs, et 2 patients uniquement sur la CRP.

Chez 4 patients (12,5%), l'indication du TCZ était la nécessité d'un sevrage rapide en GC en raison d'une mauvaise tolérance ou d'effets secondaires liés à la corticothérapie au long court.

b. Voie d'administration et dose à l'initiation

1. Voie intraveineuse (IV)

Chez 25 patients (78%), le TCZ était initié par voie IV.

Parmi eux 24 patients bénéficiaient d'une posologie de 8mg/kg, 1 patient a bénéficié d'une posologie de 4mg/kg, en raison du terrain fragile (antécédents d'infections à répétitions).

La fréquence était d'une perfusion mensuelle chez l'ensemble des patients.

2. Voie sous-cutanée (SC)

7 patients (22%) ont bénéficié d'une instauration du TCZ par voie SC. La posologie initiale était de 162mg par semaine.

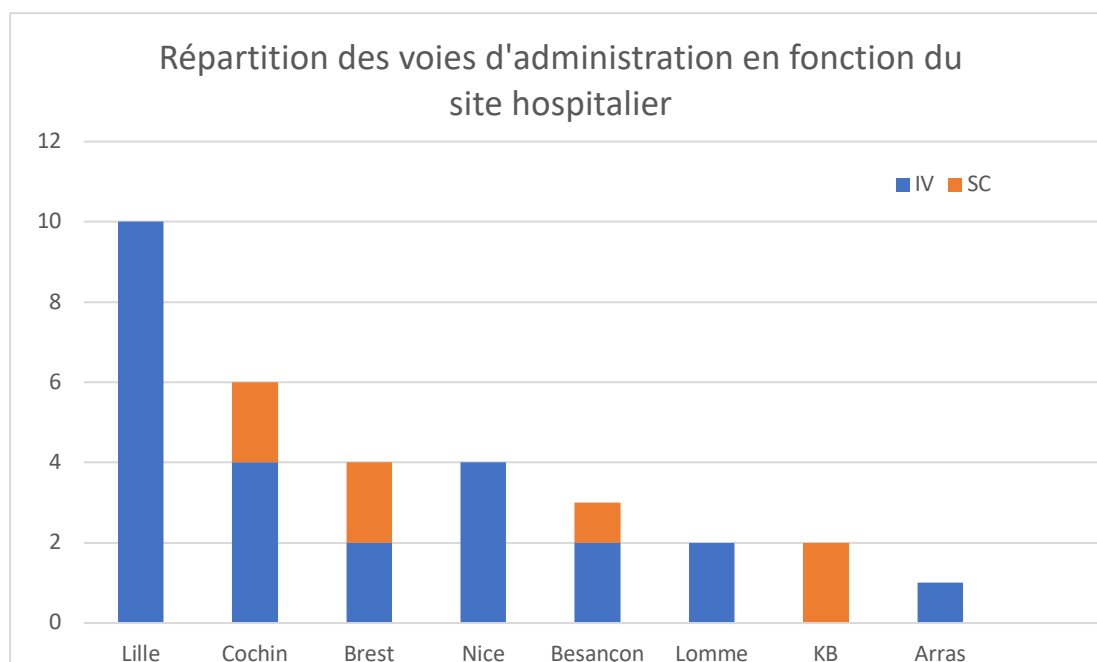


Tableau 2. Modalité d'initiation du TCZ

N° patient	Centre	Date M0 TCZ	Voie TCZ	Dose TCZ	Dose GC M0	csDMARD
1	Lille	févr-15	PO	4	12,5	
2	Lomme	déc-19	PO	8	10	
3	Lomme	oct-19	PO	8	10	MTX
4	Lille	juil-18	PO	8	0	
5	Lille	mai-16	PO	8	10	MTX
6	Cochin	juil-17	PO	8	9	MTX
7	Cochin	févr-20	SC	162	10	MTX
8	Cochin	févr-19	SC	162	5	MTX
9	Cochin	juin-18	PO	8	10	
10	Cochin	août-16	PO	8	10	MTX
11	Lille	juin-17	PO	8	10	
12	Lille	mai-17	PO	8	15	MTX
13	Lille	févr-18	PO	8	0	
14	Lille	févr-19	PO	8	15	
15	Cochin	févr-17	PO	8	7	MTX
16	Lille	juin-15	PO	8	20	
17	Lille	avr-16	PO	8	20	
18	Lille	juil-17	PO	8	10	
19	Brest	déc-19	SC	162	10	
20	Brest	janv-15	PO	8	0	MTX
21	Brest	nov-19	PO	8	15	MTX
22	Brest	juil-17	SC	162	0	
23	Arras	févr-20	PO	8	15	
24	Nice	janv-19	PO	8	12,5	
25	Nice	juil-19	PO	8	20	
26	Nice	nov-18	PO	8	11	MTX
27	Nice	oct-18	PO	8	15	MTX
28	Besançon	janv-20	SC	162	8	MTX
29	Besançon	sept-16	PO	8	15	MTX
30	Besançon	avr-19	PO	8	10	
31	KB	nov-18	SC	162	20	
32	KB	mai-19	SC	162	5	

moyenne 10,625
 médiane 10
 écart type 5,72205693

II. Partie 2 : Efficacité et tolérance sous TCZ

1. Évaluation de l'efficacité

Parmi l'ensemble des patients traité par TCZ, nous avons noté 1 seul échec primaire. Aucune rechute sous TCZ pleine dose n'a été constatée, les rechutes ayant été systématiquement rapportées lors des diminutions de posologies ou des espacements.

a. Sevrage en GC

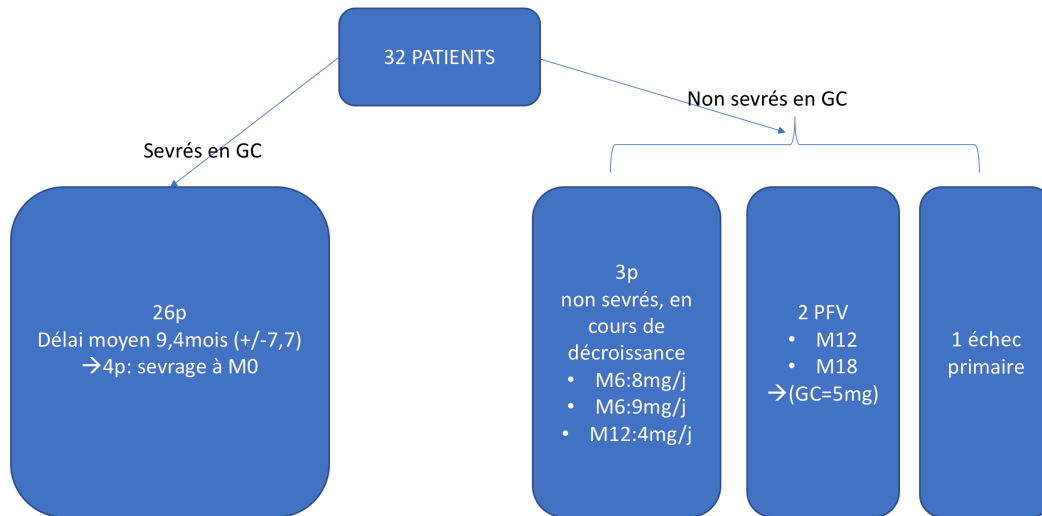
Un sevrage complet en GC a pu être réalisé chez 26 patients (81%), avec un délai moyen de 9,4mois, médiane à 7 (+/-7,7).

Pour 4 patients, le sevrage a été immédiat à l'introduction du TCZ et même antérieurement, en raison d'une mauvaise tolérance des GC.

Parmi les 6 patients n'ayant pas été sevrés en GC à la fin de l'étude :

- 2 patients étaient perdus de vue (PDV) avant la fin de leur sevrage, 1 à M12 et 1 à M18. La dose de GC lors de leur dernière consultation était de 5mg/jour pour les 2 patients.
- 3 patients n'avaient pas bénéficié d'un sevrage complet au moment de leur dernière évaluation, mais la décroissance était en cours. La dose de GC lors de leur dernière consultation était de 9mg, 8mg et 4mg respectivement à M6, M6 et à M12.
- 1 patient n'avait pas bénéficié d'une tentative de sevrage des GC en raison d'un échec primaire au TCZ.

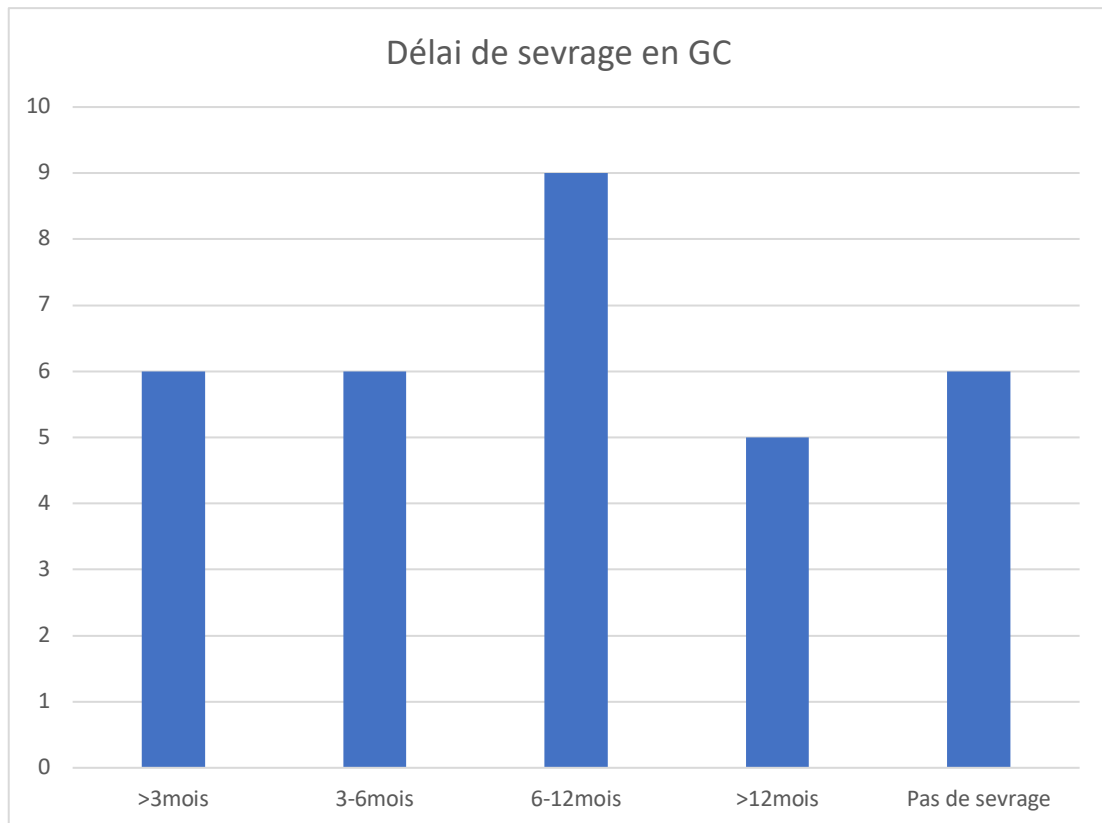
Figure 2. Sevrage en GC



Parmi les patients ayant interrompu définitivement leur GC, un sevrage s'opérait dans les 3 mois dans 23% des cas (6 patients), à 6 mois dans 23% des cas (6 patients), et dans les 12 mois dans 35% des cas (9 patients). Dans 19% des cas (5 patients), le sevrage avait lieu après 12 mois.

Ainsi, à 3 mois, 19% des patients étaient sevrés (6), à 6 mois, 37,5% (12) et à 12 mois 65,5% (21 patients).

1 patient ayant interrompu les GC à M0 a dû en reprendre à M5 en raison d'une rechute. Le sevrage complet s'est effectué à M14.



b. Décroissance des GC

À 3 mois, la dose moyenne de GC était à de 6,98mg/jour contre 10,64mg/j à M0. La dose a été réduite en moyenne de 33% par personne par rapport à M0.

À 6 mois, la dose moyenne de GC était de 3,86mg/j, soit une réduction de 62% par rapport à M0.

À 12 mois, la dose moyenne de GC était à 1,44mg/j (+/-2,5) soit une réduction de 85% par rapport à M0.

Tableau 2. Sevrage en GC

N°Patient	Centre	Dose GC M0 (mg/j)	Dose GC fin de suivi (mg/j)	Durée totale de suivi (mois)	Délai sevrage en GC (mois)
1	Lille	12,5	0	66	32
2	Lomme	10	0	12	2
3	Lomme	10	0	6	3
4	Lille	0	0	25	0
5	Lille	10	0	48	9
6	Cochin	9	0	24	7
7	Cochin	10	9	6	En cours
8	Cochin	5	0	12	8
9	Cochin	10	5	12	PDV
10	Cochin	10	5	12	PDV
11	Lille	10	0	33	11
12	Lille	15	0	40	20
13	Lille	0	0	6	0
14	Lille	15	0	18	12
15	Cochin	7	6	9	Echec
16	Lille	20	0	48	0
17	Lille	20	0	52	22
18	Lille	10	0	33	24
19	Brest	10	0	12	6
20	Brest	0	14	60	14
21	Brest	15	8	6	En cours
22	Brest	0	0	25	6
23	Arras	15	0	8	6
24	Nice	12,5	0	6	8
25	Nice	20	0	12	12
26	Nice	11	4	12	En cours
27	Nice	15	0	11	11
28	Besançon	8	0	8	6
29	Besançon	15	0	28	3
30	Besançon	10	0	18	10
31	KB	20	0	19	6
32	KB	5	0	12	6
			Moyenne	21,8	9,4
			Médiane	12	79
			Ecart type	17,1	7,7

c. Sevrage en METHOTREXATE

23 patients ont bénéficié de MTX avant d'initier le TCZ. 7 (33%) ne l'ont pas poursuivi au moment de l'introduction du TCZ (allègement de traitement et/ou MTX jugé inefficace).

Pour les 14 patients restants, 4 ont interrompu leur csDMARD au cours du suivi.

10 patients sont toujours sous MTX. Parmi eux, 1 patient a bénéficié d'une majoration de dose. Il s'agissait du patient pour lequel il était conclu un échec du TCZ.

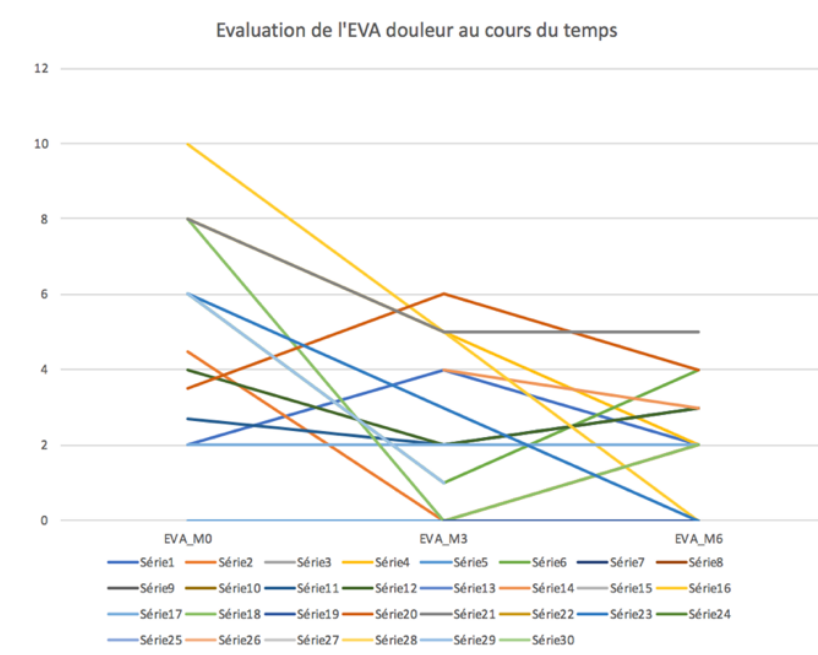
d. Paramètres d'évaluation de la PPR

1. EVA, DM, CRP

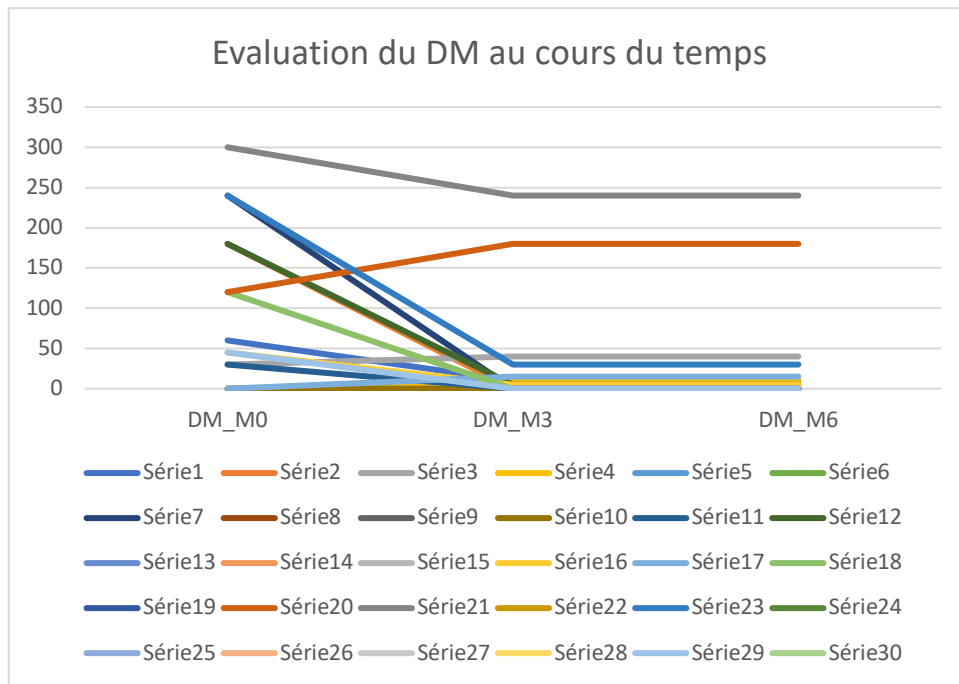
La comparaison entre les différents paramètres d'évaluation du rhumatisme a été rendu délicate du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

La variation de l'EVA douleur a pu être évaluée sur 14 patients à M3 et 17 patients à M6.

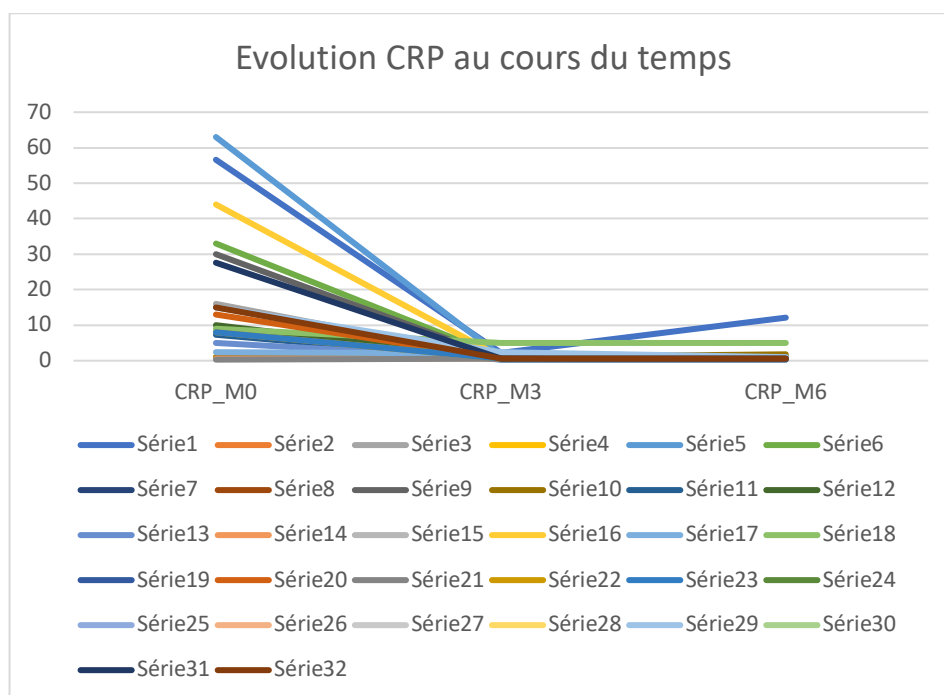
La valeur médiane de l'EVA douleur à M3 et à M6 était 2/10 contre 6/10 à M0.



La variation du dérouillage matinal a pu être évaluée sur 12 patients à M3 et 13 patients à M6. La valeur moyenne du dérouillage matinal était de 98 min (+/- 95) à M0, 30 min (+/-67) à M3 et de 35 min (+/-67) à M6 soit une baisse de 67% à M3 et 63% à M6.



Concernant la valeur du syndrome inflammatoire biologique, la CRP moyenne était retrouvée à 1,1mg/l (+/-1,0), 1,5mg/l (+/-0,95) et 0,8mg/l (+/-0,4) respectivement à M3 M6 et M12 contre 17mg/l (+/-18) à M0.



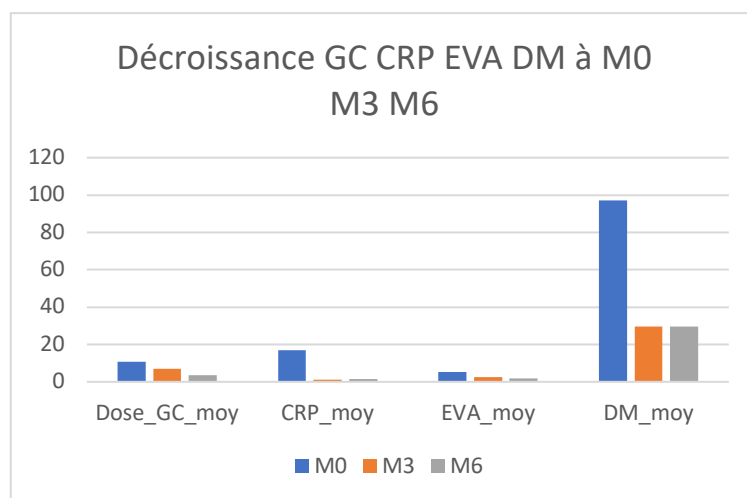


Tableau 3. Paramètres d'activité du rhumatisme

N° patient	Centre	Dose GC M0/M3/M6/M12	CRP M0/M3/M6/M12	EVA M0/M3/M6/M12	DM M0/M3/M6/M12
1	Lille	12,5/10/9/5	56,6/2,2/12,1	2/4/2/5	60/10/10
2	Lomme	10/0/0/0	10/-/2,9	4,5/0/2	180/0/0
3	Lomme	10/0/0/0	16/0,6/0,6	-/-/-	30/40/40
4	Lille	0/0/0/0	1/1/0,6	8/5/2	0/10/10
5	Lille	10/9/5/0	63/1,3/0,6	0/0/0	0/0/0
6	Cochin	9/8/1/0	33/1/1	6/1/4	NC/0/0
7	Cochin	10/9/-/-	21/-/-	8/-/-	240/0/0
8	Cochin	5/N-2/0	15/-/1	-/-/-	-/-/-
9	Cochin	10/17,5/9/5	30/0,6/1	-/-/-	-/-/-
10	Cochin	10/8/5/-	1/1/1,8	-/0/0	0/0/0
11	Lille	10/9/5/-	7,3/0,3/0,3	2,7/2/3	30/0/0
12	Lille	15/9/7/3	10/0,6/0,6	4/2/3/0	180/5/5
13	Lille	0/0/0/0	5/0,6/0,6	8/-/0/	-/-/-
14	Lille	15/9/6/0	0,6/0,6/0,6	-/4/3/3	-/160
15	Cochin	7/6/6/6	3,6/-/1	3/-/4	30/-/-
16	Lille	20/0/0/0	44/1/1	10/5/0	45/5/5
17	Lille	20/20/15/9	2,4/2,1/0,6	2/2/2	0/15/15
18	Lille	10/5/8/4	9/5/5	8/0/2	120/0/0
19	Brest	10/5/0/0	/0,6/0,6	-/0/0	-/0/0
20	Brest	0/0/2/-	13/0,6/0,6	3,5/6/4/0	120/180/180
21	Brest	15/10/8/-	0,3/0,6/1	8/5/5	300/240/240
22	Brest	0/3/0/0	8/0,6/1	-/-/3	-/-/-
23	Arras	15/10/0/0	8/0,6/1	6/3/0	240/30/30
24	Nice	12,5/5/-/0	2/-/-	-/-/-	-/-/-
25	Nice	20/10/5/0	-/-/-	-/-/-	-/-/-
26	Nice	11/7/4/4	0,6/-/-	-/-/-	-/-/-
27	Nice	15/15/5/0	12/-/-	-/-/-	-/-/-
28	Besançon	8/5/0/0	60/-/-	6/-/-	180/-/-
29	Besançon	15/0/0/3	15/2,3/1	6/1/-/-	45/0/0
30	Besançon	10/-/-/0	19/-/0,9	3/-/1	60/-/-
31	KB	20/15/1/0	27,6/0,6/0,6	-/-/-	-/-/-
32	KB	5/5/0/0	15/0,6/0,6	-/-/-	-/-/-
	Moyenne	10,6/7/3,6/1,4	17/1,1/1,5	5,2/2,3/2	98/29,7/29,7
	Médiane	10/5,4/2/0	11/1,1/0,95	.2/2/2	60/2,5/2,5
	Ecart Type	5,7/7,5/3,9/0,4	18/0,6/2,4	2,7/2,1/1,6	95,2/67,3/67,3

2. Opinion du patient

22 patients (69%) ont répondu à un critère d'opinion au sujet de leur rhumatisme après 3 mois de traitement par TCZ. 20 patients (91%) ont rapporté être satisfaits ou très satisfaits de leur traitement. 2 patients n'ont rapporté aucune amélioration à M3.

A M6, sur les 20 réponses 19 (95%) rapportaient une satisfaction ou une grande satisfaction au traitement. 1 patient ne rapportait aucune efficacité au traitement (échec).

2. Évaluation de la tolérance

15 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables (EI). Nous avons noté 18 évènements indésirables dont 5 pouvant être considérés comme graves.

Par ordre de fréquence on notait :

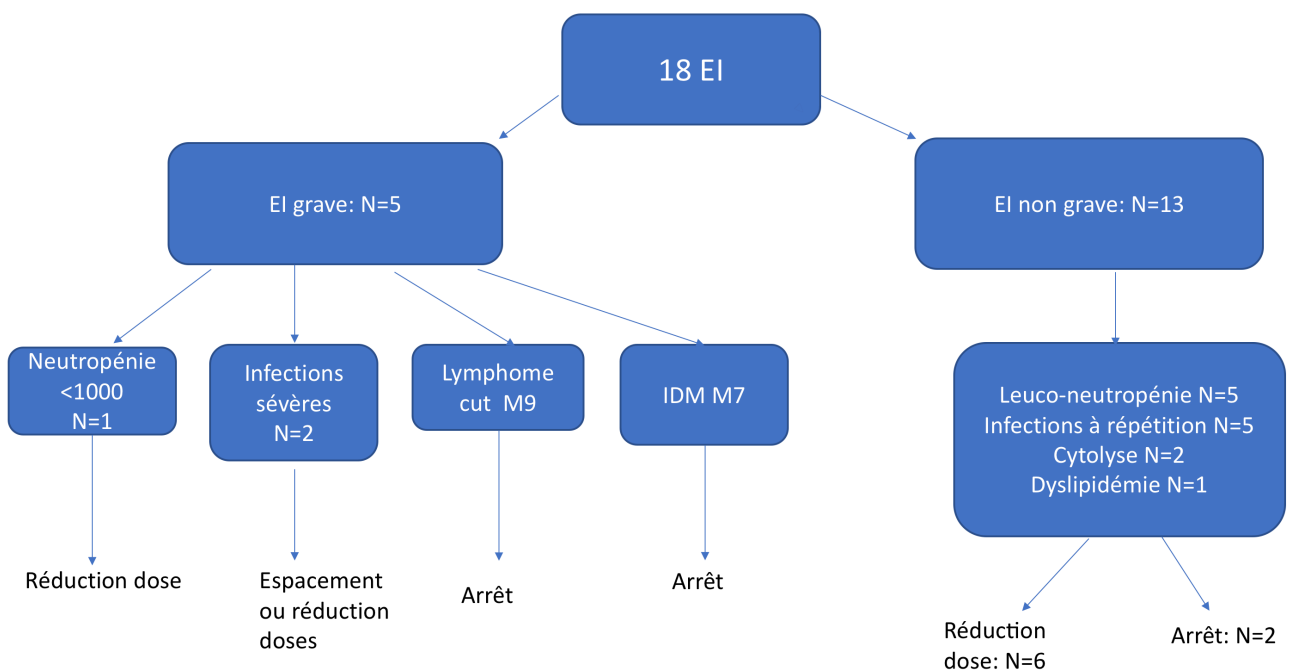
- Leuconéutropénie : 6 patients (19%), soit 35% des EI (seul 1 présentait un taux de PNN inférieur à 1000/mm³)
- Infections à répétition : 5 patients (16%) soit 29% des EI, en grande majorité ORL et bronchique
- Infection sévère : 2 Infections considérées comme sévères car ayant nécessité le recours à une antibiothérapie par voie IV et une hospitalisation. Il s'agissait d'une bursite olécranienne et d'une bactériémie sur érysipèle à répétition
- Perturbation du bilan hépatique : 2 patients (<3N)
- Perturbation du bilan lipidique : 1 patient
- 1 patient a présenté un lymphome cutané à M9 du traitement, et 1 patient a présenté un infarctus du myocarde (IDM) à M7

Au total nous comptabilisons 5 effets indésirables graves : 2 infections ayant nécessité le recours à une antibiothérapie par voie veineuse et/ou une hospitalisation, 1 neutropénie <1000/mm³, 1 IDM et 1 lymphome cutané.

Pour 8 patients (47%), l'effet indésirable a conduit à une modification du traitement (réduction de dose ou espacement). Il s'agissait dans 75% des cas (6 patients sur 8) d'une leuco-neutropénie, 1 patient en raison d'une sinusite et 1 patient en raison d'une perturbation du bilan hépatique.

Le développement du lymphome et l'infarctus du myocarde ont entraîné un arrêt du traitement. 2 patients présentant des sinusites à répétitions ont également interrompu leur traitement en raison de ces EI. Ainsi, pour 4 patients (12,5%), l'effet indésirable a conduit à une interruption de traitement.

Figure 3. Effets indésirables



III. Partie 3 : Évolution de la prescription du TCZ au cours du temps

La durée de traitement a varié entre 3 et 66 mois pour une moyenne de 20 mois (+/- 17,5).

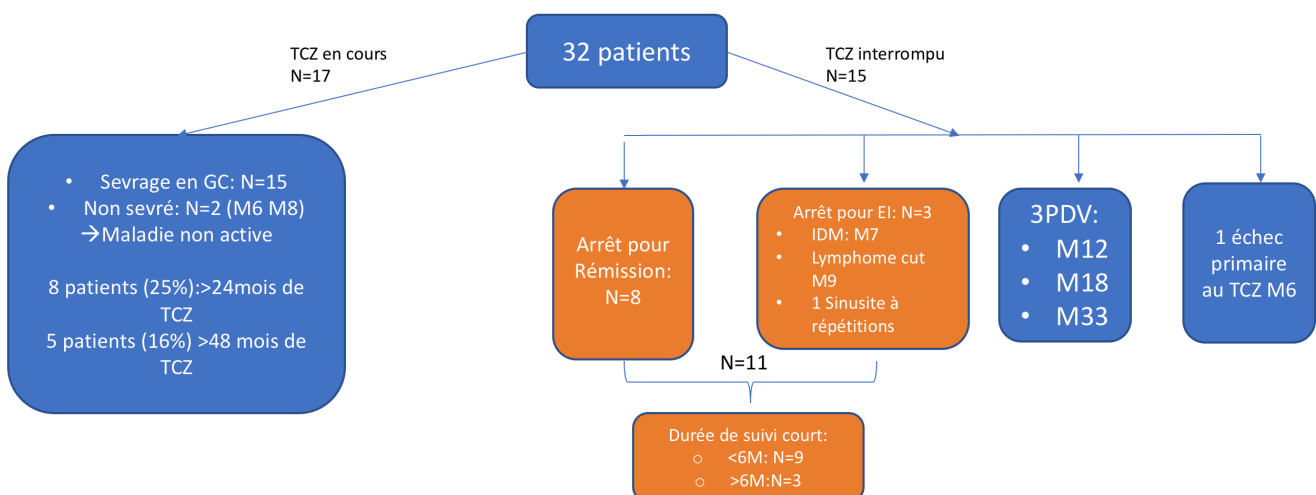
5 patients (16%) étaient sous TCZ depuis plus de 48 mois, et 8 patients (25%) depuis plus de 24mois.

17 patients poursuivaient leur TCZ à la fin du recueil.

15 patients ont interrompu définitivement leur traitement par TCZ. Parmi eux, nous notons :

- 3 perdus de vue (M12 et M18 et M33)
- 11 patients ayant interrompu définitivement leur traitement (rémission(n=8) ou EI(n=3))
- 1 échec primaire (M6). Il s'agit du patient présentant une fixation très atypique sur le PET TDM (fixation musculaire).

Figure 4. Devenir des patients sous TCZ



1. Tentative de sevrage (TS)

a. Tentative d'espacement (TE)

14 patients ont bénéficié d'une TE, dont 4 ont bénéficié de 2 tentatives.

Le délai médian avant une première tentative était de 12 mois.

Il y a eu 3 échecs nécessitant le retour au palier de fréquence antérieur.

Les motivations des TE étaient dans 86% des cas un bon contrôle du rhumatisme et dans 14% des cas un EI (perturbation du bilan biologique essentiellement).

b. Tentative de réduction de dose du TCZ (TR)

Aucun patient n'a bénéficié d'une TR à visée de sevrage en TCZ.

Néanmoins nous avons comptabilisé 8 patients chez qui la dose de TCZ a été réduite (6 ou 4mg/kg), et ce en raison d'un EI. Parmi ces patients, 2 ont vu leur rhumatisme rechuter conduisant à une reprise d'une posologie antérieure.

c. Tentative d'arrêt de traitement (TA)

14 patients ont bénéficié d'une TA, 8 pour rémission et 4 en raison d'un EI (1 IDM, 1 lymphome et 2 sinusites à répétition). Le délai médian avant une première tentative était de 9 mois (3-48). Pour 6 patients l'arrêt était brutal, c'est-à-dire sans TE ni baisse de posologie avant leur arrêt. Parmi ces 6 patients, aucun n'a rechuté.

Nous avons comptabilisé un échec de TA chez 3 patients, nécessitant la reprise du TCZ. 1 patient a présenté un échec de TA à M5 mais un succès d'une 2^{ème} TA à M14.

d. Changement de voie d'administration

Le passage de la voie IV en SC concerne 4 patients, réalisé pendant la pandémie de COVID 19. Un seul patient a nécessité le retour en IV devant une moindre efficacité.

Le passage de la voie SC en IV concerne un seul patient dans le cadre d'une leuco-neutropénie.

e. Notion de guérison et rémission

Parmi les 11 patients ayant interrompu définitivement leur TCZ pour EI ou pour un bon contrôle du rhumatisme, aucun n'a présenté de rechute à l'arrêt du traitement, néanmoins leur durée de suivi après interruption était limitée (<6 mois pour 9 patients et >6 mois pour 2 patients).

Parmi les 17 patients encore sous TCZ, 15 sont sevrés en GC et peuvent être considérés comme en rémission sous traitement.

Tableau 5. Tentative de sevrage et suivi sous TCZ

N°Patient	Centre	Sevrage en GC	TE, date et fréquence	TA	TCZ Poursuivi/arrêté	Délai suivi après arrêt TCZ (mois)	Durée totale de suivi (mois)
1	Lille	oui à M32	M24(/8s,échec), M33(/5s)		66M en cours		66
2	Lomme	oui à M2		M7 IDM	7M arret IDM	5	12
3	Lomme	oui à M32			6M en cours		6
4	Lille	oui à M0	M6 (/6s)		25 M en cours		25
5	Lille	oui à M9	M14(/6s, échec), M20(/6s)		48M en cours		48
6	Cochin	oui à M7	M9 (/6s), M15 (/12s)	M18 rémission	18M: arrêt	6	24
7	Cochin	Non 9mg à M6			6M en cours		6
8	Cochin	oui à M8			12M en cours		12
9	Cochin	Non 5mg à M12	M12 (/5S)		12M PDV	PDV	12
10	Cochin	Non 5mg àM18			18M PDV	PDV	12
11	Lille	oui à M11		M9 pour lymphone cut	9M: arrêt lymphome cut	24 (DCD)	33
12	Lille	oui à M20		M6 et M30 : rémission, échec	40M en cours		40
13	Lille	oui à M0			4M:arret	2	6
14	Lille	oui à M12	M15 (/5s)		M18 en cours		18
15	Cochin	Non échec à M6			M6 arrêt: échec	3	9
16	Lille	oui à M0		M30 sinusite: échec	48M en cours		48
17	Lille	oui à M22	M46 (/5s)		52M, en cours		52
18	Lille	oui à M24	M27 (/5s)		33M PDV	PDV	33
19	Brest	oui à M6			12M en cours		12
20	Brest	oui à M14	M6 (/6s) M12 (/10s, échec)	M48: rémission, échec	5ans, arrêt:(échec), repris		60
21	Brest	Non 8mg à M6			6mois en cours		6
22	Brest	oui à M6	M18 (/3S) (SC)	M21: rémission	21M:arrêt	4	25
23	Arras	oui à M6			8M en cours		8
24	Nice	oui à M8		M3 rémission	3M arrêt	3	6
25	Nice	oui à M12		M6: rémission	6M, sarrêt	6	12
26	Nice	Non 4mg à M12		M12 sinusite	12:arrêt, sinusite	0	12
27	Nice	oui à M11		M6	6M:arrêt	5	11
28	Besançon	oui à M6	M7 (/2S) (SC)		8M en cours		8
29	Besançon	oui à M32		M5 (échec), M14(succès): rémission	14M:arrêt	14	28
30	Besançon	oui à M10	M10 (/10J) (SC)		18M en cours		18
31	KB	oui à M6	M12 (/3s) (SC)	M16: rémission	16M	3	19
32	KB	oui à M6	M8		16M en cours		12
	Moyenne	9,4			20		21,8
	Médiane	9			12		12
	Ecart type	7			17,6		17,1

Discussion

Alternative à la corticothérapie dans la PPR

Le traitement de la PPR repose en premier lieu sur la corticothérapie. Bien qu'aucune étude randomisée contrôlée n'ait été réalisée au sujet des GC dans la PPR, il s'agit du seul traitement à proposer en première intention dans cette pathologie. Son efficacité n'est pas remise en question et fait d'ailleurs partie des critères de classification proposés par Healey et al (26) bien avant ceux apportés par l'ACR/EULAR en 2012. Néanmoins, il a fallu trouver des traitements alternatifs et plusieurs agents biologiques ou synthétiques ont fait l'objet d'études en tant qu'agents d'épargne cortisonique dans la PPR, au premier rang desquels, le METHOTREXATE.

Le MTX a été étudié à la fois dans des études contrôlées randomisées et à la fois dans des études rétrospectives. Les résultats sont contradictoires. Dans l'étude randomisée contrôlée de Van der Veen et al portant sur 40 patients atteints de PPR isolée, l'ajout du MTX à 7,5mg/semaine n'a pas permis de mettre en évidence d'effet d'épargne cortisonique significatif. (27)

D'autres études évoquaient un effet d'épargne cortisonique plus important (28) : Caporali et al rapportait une baisse de 34% de la consommation de GC à la semaine 76 dans le groupe MTX vs placebo, et la dose médiane de GC était de 2,1 vs 3g dans le groupe placebo. Même si ces résultats sont statistiquement significatifs, le degré d'épargne cortisonique semble peu pertinent sur le plan clinique.

En effet, en pratique clinique courante, force est de constater que l'utilisation de ce traitement n'est pas spectaculaire et ne résout pas toutes les situations.

Le MTX figure tout de même dans les recommandations ACR/EULAR en cas de PPR cortico-dépendantes ou résistantes après échec de sevrage en GC et/ou en cas de

nécessité d'un sevrage rapide en GC. D'ailleurs, la majorité de nos patients a bénéficié de MTX avant l'initiation du TCZ.

Concernant les autres csDMARD, nous disposons de très peu de données et aucune molécule n'est actuellement recommandée dans cette indication.

Concernant les agents biologiques, les résultats sont encore plus décevants.

Plusieurs études de cas ont été rapportés concernant l'utilisation des anti TNF dans la PPR, avec des résultats variables.(29)

Dans les études contrôlées randomisées, l'utilisation de l'INFLIXIMAB a été proposée par Salvarani et al et n'a pas montré d'effet significatif de l'anti TNF alpha par rapport au groupe contrôle.

De même, l'étude de Kreiner et al portant sur l'ETANERCEPT en monothérapie vs placebo n'a montré qu'un effet « modeste » sur l'amélioration des symptômes. (30)

Ainsi, les recommandations de l'ACR EULAR déconseillent fortement l'utilisation des anti TNF alpha dans la PPR. (10)

Par ailleurs, les études concernant les cytokines circulantes dans la PPR ont retrouvé des résultats variables de taux de TNF alpha et d'anti IL-1 circulant (taux élevés ou normaux), contrairement aux taux d'IL-6 où les résultats étaient plus homogènes, et corrélés à l'activité de la maladie.

Nous comprenons donc le fort intérêt porté à cette thérapie dont le mécanisme d'action renvoie au mécanisme physiopathologique de la PPR. Les données issues de cases report et ceux issus de séries de cas confortent d'ailleurs cette stratégie thérapeutique, comme nous allons le voir plus loin.

Faible effectif atteint

A notre connaissance, notre étude est la plus large cohorte de patients analysant en vraie vie l'utilisation du TCZ dans la PPR. Néanmoins le nombre de patients inclus reste faible.

En 2013, Toussirot et al (31) ont interrogé l'ensemble des professionnels du réseau CRI (Club Rhumatismes et Inflammations), pour recenser des cas de PPR traités par TCZ en France. Le nombre de patients inclus à cette époque était encore plus faible puisque seulement 7 cas ont pu être décrits. Dans notre étude, 13 centres ont été sollicités, principalement universitaires, et seulement 32 patients ont été inclus. Cela suggère le caractère relativement exceptionnel de cette stratégie thérapeutique, très probablement en raison de l'absence d'AMM dans cette indication.

Pour autant, la PPR n'est pas un rhumatisme exceptionnel et concerne environ 40 000 personnes en France. La grande majorité de ces patients est suivie et traitée en médecine de ville et le suivi hospitalier reste rare. La prescription du TCZ étant réservée au cadre hospitalier, nous pouvons considérer qu'il n'y a à priori pas de patient suivi en rhumatologie de ville sous TCZ que nous n'aurions pas inclus dans notre étude. L'effectif retrouvé est donc un bon reflet des pratiques actuelles dans une partie du territoire.

Or la plupart des patients inclus ont débuté leur TCZ après 2017, suggérant l'impact positif de l'étude GiACTA (23) et l'augmentation du nombre de cas attendus dans les prochaines années.

Confrontation des données épidémiologiques avec la littérature

2 précédents travaux ont analysé de manière rétrospective l'utilisation du TCZ dans cette indication et ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres.

Les patients de l'étude de Toussirot et al (31) avaient un profil épidémiologique similaire avec 5 patients sur 7 ayant initié leur TCZ en raison d'une cortico-dépendance, 2 en raison d'une nécessité d'un sevrage rapide en GC. 100% des formes étaient initiées par voie veineuse et 100% des patients bénéficiaient d'un traitement par MTX avant l'initiation du TCZ.

Dans une étude japonaise publiée par Izuki et al en 2014 (32), 13 patients atteints de PPR sous TCZ ont été inclus, tous traités par TCZ en raison d'une PPR cortico-dépendante, tous ont reçu une voie IV. 9 patients ont bénéficié d'au moins 1 csDMARD avant l'initiation du TCZ, majoritairement du MTX (7/9).

A noter qu'aucun patient des 2 études précédentes n'avait bénéficié d'un autre biomédicament antérieurement, rejoignant les recommandations de l'ACR/EULAR.

Malgré le nombre important de comorbidités attendues (patients âgés) notre cohorte présentait peu de comorbidités (5 patients diabétiques et 1 antécédent de coronaropathie). Cependant environ 50% des patients présentaient une ou plusieurs complications des GC au long cours, au premier rang desquels les complications osseuses (ostéoporose), diabétiques et ophtalmologiques. Ces résultats diffèrent légèrement des données de la littérature : Chatzigeorgiou et al dans une méta analyse, retrouvait 65% de comorbidités et complications des GC chez les patients atteints de PPR)(33). Izumi et al (32) rapportaient eux 100% des patients présentant des complications des GC, principalement l'ostéoporose (n=11), l'HTA et le diabète (n=3).

Ces résultats semblent confirmer l'intérêt plus qu'important d'un sevrage rapide en GC chez les patients atteints de PPR.

Difficulté d'évaluation des paramètres d'activité

Notre étude se confrontait à une importante limite qui était la difficulté de l'évaluation des paramètres d'activités.

En effet, très peu de centres utilisaient le DAS PPR, et nous avons un nombre important de données manquantes à ce sujet. L'utilisation d'un tel score pourrait pourtant permettre une homogénéisation de l'évaluation de ces patients et faciliter les travaux de recherches, rares dans ce domaine.

Par ailleurs, se posait le problème de l'interprétation des données d'évaluation de l'activité du rhumatisme.

En effet, la CRP est artificiellement abaissée sous TCZ en raison du mécanisme d'action intrinsèque de la molécule (baisse de synthèse de la CRP au niveau hépatique). Ceci peut par conséquent masquer une inflammation biologique pourtant présente. Ainsi, pour certains, l'utilisation de la VS plutôt que de la CRP en cas de traitement par TCZ constitue une alternative intéressante. Dans l'étude originale TENOR (34) (*Tocilizumab Effect in polymyalgia rheumatica*), essai bi-centrique français brestois évaluant en ouvert l'effet de 3 perfusions de 8mg/kg de TCZ dans la PPR, Devauchelle et al ont par exemple proposé l'utilisation du DAS PPR CRP, mais également du DAS PPR VS et du DAS PPR imputé (DAS PPR sans CRP ni VS).

L'EVA douleur est également une donnée difficile à analyser en raison du caractère subjectif et peu spécifique chez des patients présentant régulièrement des pathologies mécaniques surajoutées pouvant se confondre avec l'évaluation de l'activité de leur rhumatisme.

La prise en compte de l'opinion globale du patient sur son traitement nous paraissait intéressante car rapportée régulièrement dans les courriers et pouvant être un bon témoin de l'efficacité du traitement sur les douleurs en lien avec la PPR. Il s'agissait bien évidemment d'une donnée très subjective, mais dont le résultat semble être relativement unanime avec un seul patient ne rapportant aucune amélioration et tous les autres se disant satisfaits voire très satisfaits du traitement.

A noter que malgré le nombre de données manquantes, notre étude a retrouvé une tendance nettement favorable de l'évolution des paramètres cliniques sous TCZ (EVA douleurs et dérouillage matinal).

Enfin, les données du PET TDM pourrait constituer un axe intéressant dans l'évaluation de la PPR sous TCZ, en permettant de s'affranchir à la fois de la subjectivité du score DAS PPR mais également de la valeur ininterprétable de la CRP. L'étude TENOR(34) s'est d'ailleurs intéressée à l'évolution des résultats de PET TDM sous TCZ. Il a été retrouvé une amélioration significative des fixations au PET TDM, mais les résultats étaient moins spectaculaires que ceux de l'évolution clinico-biologique.

Données d'efficacité

Dans notre étude, la majorité des patients (81%) a pu interrompre complètement les GC, avec un délai moyen de 9,4 mois. Par ailleurs, nous avons noté une baisse de l'ensemble des paramètres d'activité de la PPR (EVA douleur et dérouillage matinal) à 3M, maintenu à 6 mois.

Dans l'étude originale TENOR, Devauchelle et al(35) ont proposé l'évaluation du TCZ en tant que traitement de première ligne dans la PPR. 20 patients ont été inclus, présentant une PPR nouvellement diagnostiquée et non traitée antérieurement par

GC. Ils bénéficiaient tous de 3 perfusions de TCZ à 1 mois d'intervalle suivi d'une corticothérapie à dose régressive sur 3 mois. Les résultats étaient significatifs avec 100% de sevrage en GC à 12 semaines et une amélioration significative de l'ensemble des paramètres d'activité étudiés.

De la même manière, Lally et al,(36) dans une étude prospective portant sur 9 patients atteints de PPR récentes traitées par TCZ, ont rapporté un sevrage en GC obtenu chez l'ensemble des patients en 4mois.

Dans l'étude de Toussirot et al (31), il était noté une baisse significative de la corticothérapie passant de 20,7mg/j à 2,5mg/j, nous n'avons pas de notion de délai.

Enfin, Izumi et al (32) suggéraient là encore l'efficacité du TCZ avec une baisse significative de la dose de GC passant de 6 à 1mg/semaine en 12 semaines.

Si l'ensemble de ces études semble confirmer l'efficacité du TCZ sur de petites cohortes, nous notons une différence dans l'importance et la rapidité du sevrage en GC qui semble moindre dans notre étude comparativement aux 4 précédentes.

Cela peut s'expliquer d'une part par le design de l'étude : Devauchelle et al (35) et Lally et al (36) ont réalisé des études prospectives avec donc un protocole défini de décroissance en GC. Leurs résultats suggèrent qu'une décroissance rapide en GC est réalisable et ce dès le début de l'initiation du TCZ.

Par ailleurs, nous notons une importante différence entre notre étude et les précédentes concernant le délai d'introduction du TCZ par rapport au début de la maladie. En effet, l'étude TENOR émet l'hypothèse qu'un délai d'évolution du rhumatisme court avant l'instauration du TCZ permet un sevrage en GC plus rapide. Or dans notre étude, le délai moyen d'introduction était de 28,4 mois, contre une moyenne de 15 mois dans l'étude d'Izumi et al, 16 mois dans l'étude du réseau du CRI, 3 mois dans l'étude TENOR et 1 mois dans l'étude de Lally et al.

Si la comparaison des données est rendue difficile du fait de design différent, du faible effectif, et du caractère mono ou multicentrique de certaines études, elles témoignent toutes d'un effet positif du TCZ en tant que traitement d'épargne cortisonique.

Données de tolérance

Environ 1 patient sur 2 a présenté un effet indésirable. Parmi ceux-ci, les deux EI les plus fréquents étaient la leuco-neutropénie et les infections. La plupart n'étaient pas graves : nous avons comptabilisé une seule leuco-neutropénie inférieure à 1000/mm³ et 2 infections considérées comme sévères (1 bursite olécraniennes et 1 bactériémie sur érysipèles à répétition).

Ainsi 5 patients (16%) ont présenté un effet indésirable considéré comme grave (2 infections sévères, 1 IDM, 1 lymphome cutanée et 1 leuco-neutropénie de grade 3).

Concernant ces EI graves :

- Nous rappelons qu'en général la prise en charge d'une bursite olécranienne ne justifie pas d'une hospitalisation ni du recours à antibiothérapie par voie IV. Néanmoins, dans notre étude, du fait de la fragilité de la patiente, l'hospitalisation a été souhaitée.
- Nous notons que la bactériémie est survenue après 1 mois de traitement chez une patiente sous 20mg de CORTANCYL et que la bursite est survenue chez une patiente sous 9mg de CORTANCYL.
- Nous rappelons que l'imputabilité du TCZ dans la survenue d'un lymphome cutané et d'un IDM est discutable (absence de donnée dans la littérature évoquant une telle association)

Ainsi, sur les 5 effets indésirables graves, 2 sont difficilement imputables au TCZ (lymphome cutané et IDM), et 2 peuvent être à la fois lié au TCZ et à la fois aux GC à

forte dose. Seule la leuco-neutropénie $<1000/\text{mm}^3$ peut être imputée sans réserve au TCZ, celle-ci n'a pas présenté de sur-risque infectieux au cours du suivi.

Les résultats de la littérature concernant la tolérance du traitement sont variables mais rapportent tous un profil de tolérance satisfaisant :

- Dans l'étude portant sur le réseau CRI(31), aucun EI grave n'a été rapporté et le traitement a été considéré comme « bien toléré », sans plus de précision
- Dans l'étude japonaise d'Izumi et al(32), 1 seul patient a présenté un phlegmon motivant le report de ses perfusions, les leuco-neutropénies n'étaient pas rapportées
- Dans l'étude TENOR(34), l'EI le plus souvent rapporté était la leuco-neutropénie chez 7 patients sur 20 (35%) entraînant un arrêt ou un report de perfusions chez 4 patients (20%)

Les résultats portant sur l'ACG suggèrent un profil de tolérance un peu moins bon :

- Dans l'étude GiACTA (23), l'ensemble des effets indésirables a été superposable entre les différents groupes. Le pourcentage de patients présentant au moins un EI grave était plus élevé que dans les études précédentes et variait entre 15 et 25%. Il était plus faible dans le groupe TCZ que dans le groupe PLACEBO. L'EI grave le plus fréquemment retrouvé était les infections (7% dans le groupe TCZ et 12% dans le groupe PBO+ 52 semaines).
- Dans l'étude de Calderón-Goercke et al (37), comparant l'utilisation du TCZ en vraie vie par rapport aux données de l'étude GiACTA, la proportion d'EI grave était également plus élevée (23,9%) prédominant là encore sur les infections

Dans l'ACG, les doses de GC associées au TCZ sont souvent plus élevées que celles utilisées dans la PPR, permettant en partie d'expliquer ces différences, ce d'autant qu'il n'y avait pas de sur-risque d'EI dans les groupes TCZ vs PBO. Ces résultats démontrent à nouveau la difficulté de faire la part entre la responsabilité du TCZ et celle des GC dans les EI.

Stratégies de sevrage en TCZ

A notre connaissance, il n'y a aucune donnée dans la littérature rapportant une stratégie de décroissance du TCZ dans la PPR.

Si les modalités d'initiation du traitement peuvent se superposer à celles préconisées dans la PR, les modalités de sevrage et d'arrêt doivent être considérées comme différentes, du fait d'une histoire naturelle distincte entre les 2 pathologies : la PR évolue sur de nombreuses années, tandis que l'évolution de la PPR est habituellement plus courte de l'ordre de 1 à 2 ans sous traitement.

La durée moyenne du traitement n'est donc pas codifiée, le risque à l'arrêt étant la reprise évolutive de la maladie. Ainsi, la plupart des spécialistes choisit une décroissance progressive plutôt qu'un arrêt brutal du TCZ (18 vs 6 patients), les modalités de décroissance étant laissées à l'appréciation du médecin prescripteur.

Nous comprenons donc qu'il puisse exister une importante hétérogénéité de prise en charge de ces patients dans les différents centres sollicités.

Dans notre étude, la majorité des patients a bénéficié d'au moins une (TS) par espacement (TE) ou arrêt (TA) (23/32 soit 72%). Il était également intéressant de constater qu'aucun patient n'a bénéficié d'une TS par réduction de doses (TR) en raison d'une maladie en rémission. Cette stratégie résulte probablement d'une

décision partagée entre le médecin et le patient, ce dernier préférant une option d'espacement des perfusions, ce qui lui permet des hospitalisations moins fréquentes. Sur les 23 TS, 6 tentatives (3TA et 3TE) ont conduit à une rechute nécessitant une reprise du traitement ou le retour à la fréquence antérieure (29%).

A noter que parmi les 8 patients ayant bénéficié d'une réduction de dose du TCZ en raison d'un EI, seuls 2 ont présenté une rechute. La réduction de dose pourrait ainsi faire partie des stratégies de sevrage du TCZ.

Dans l'étude de Lally et al(36), tous les patients (n=9) ayant bénéficié d'un traitement par TCZ ont été sevrés à la fois en TCZ et en GC en 6 mois. L'arrêt du TCZ s'est effectué brutalement. Aucune rechute n'a été constatée à 15 mois.

Cette différence entre les résultats de l'étude de Lally et al et notre étude peut s'expliquer par le délai tardif d'initiation du TCZ : dans notre étude, la durée moyenne d'évolution du rhumatisme avant l'introduction du TCZ était de 28,9 mois avec une médiane de 19 mois, contre 1 mois d'évolution chez Lally et al.

Or, certains auteurs suggèrent un lien fort entre le délai d'introduction du TCZ par rapport au début de la maladie, son risque de rechute à l'arrêt du traitement et les difficultés de sevrage en TCZ.

Regent et al(38), dans leur étude portant sur 34 cas d'ACG, ont montré une différence entre les formes récentes d'ACG (<3 mois d'évolution) et les formes anciennes. Sur les 23 patients ayant interrompu leur traitement, 7 avaient une forme récente et ont tous interrompu leur TCZ sans rechute à l'arrêt. Sur les 16 patients ayant une forme ancienne, 8 ont présenté une rechute à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, dans l'étude portant sur le réseau CRI(31), 3 patients présentaient une forme récente de PPR et aucun n'a présenté de rechute après l'arrêt du TCZ, ce qui n'est pas le cas des 4 autres patients ayant introduit leur TCZ plus tardivement.

Enfin, Lally et al ont inclus uniquement des PPR d'évolution très récente (<1 mois), il en est de même pour l'étude TENOR (<3 mois).

Ainsi, tous ces résultats suggèrent l'existence d'une fenêtre d'opportunité concernant le délai d'initiation du TCZ dans la PPR, à la fois en raison d'une meilleure efficacité dans le délai de sevrage en GC (comme le suggère l'étude TENOR), mais également car cela permettrait de faciliter le sevrage en TCZ.

Dans notre étude, il existait majoritairement des formes anciennes, aucun patient ne présentant de forme récente inférieure à 3 mois. Le lien entre le délai d'initiation du TCZ et le risque d'échec au sevrage n'a pas pu être étudié.

Concernant la guérison, la plupart des patients ayant interrompu leur traitement présentait une durée de suivi trop faible (>6 mois) pour conclure définitivement en l'absence de rechute à l'arrêt du TCZ.

Enfin, dans notre étude, nous avons mis en évidence une part non négligeable de patients avec une longue (> 24 mois, n=8) voire très longue (>48 mois n=5) durée de traitement. Il conviendra de s'assurer de la réalisation régulière de tentative de décroissance chez ces patients. Légitimement, nous pouvons nous poser la question d'un diagnostic différentiel de type polyarthrite rhumatoïde séronégative ou polyarthrite indifférenciée, chez ces patients cortico-dépendant et pourrait-on dire, TCZ dépendant. Néanmoins, il est nécessaire de rappeler que tous les patients ont bénéficié d'une réévaluation de leur rhumatisme à M0 (avant l'introduction du TCZ), soit au cours d'une HDJ, soit d'une HC, soit au cours d'une CO, comprenant notamment un contrôle du bilan auto-immun.

Conclusion

Notre étude semble confirmer l'intérêt du TCZ dans la PPR en tant qu'agent d'épargne de GC. Néanmoins, il apparaît que la vitesse de décroissance en GC est encore trop lente. Or les données de la littérature semblent suggérer qu'une décroissance plus rapide serait possible. Si la population concernée est aujourd'hui restreinte, le vieillissement de la population et l'augmentation de ses comorbidités laissent supposer un besoin accru en agent d'épargne cortisonique efficace dans cette indication dans les prochaines années.

Actuellement, nous n'avons aucune preuve scientifique de l'efficacité du TCZ dans la PPR, mais les données sur les études de séries et sur celle de l'ACG sont suffisamment homogènes pour prédire un effet positif sur l'efficacité avec un bon profil de tolérance. Une étude contrôlée randomisée SEMAPHORE est en cours.

Certaines questions restent cependant en suspens, comme le délai d'instauration du TCZ par rapport au début de la maladie, la durée de traitement et les stratégies de sevrage.

La problématique à venir sera probablement de définir une stratégie d'utilisation du TCZ dans la PPR, en tenant compte de l'existence d'une potentielle « fenêtre d'opportunité thérapeutique ». Il conviendra également de mieux identifier les facteurs prédictifs de formes cortico-dépendantes, afin de cibler rapidement les patients nécessitant l'introduction d'un anti IL-6 d'emblée. L'enjeu sera enfin de prendre en considération à la fois des critères d'efficacité, de coût et de sécurité.

Bibliographie

1. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Artérites à cellules géantes item 191 UE 7. In: Rhumatologie-les références des collèges-édition Masson. Elsevier Masson.
2. Chatzigeorgiou C, Mackie SL. Comorbidity in polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 27 mars 2018;70(1):35-43.
3. Pfeifer EC, Crowson CS, Major BT, Matteson EL. Polymyalgia Rheumatica and its Association with Cancer. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2015;Suppl 6.
4. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccia F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 27 mars 2018;70(1):10-7.
5. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging*. 2019;36(11):1015-26.
6. Toussirot E. Biothérapies, pseudo- polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes État des lieux en 2018. *RHUMATOS*. janv 2018;Volume 15 nUMÉRO 131.
7. Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis & Rheumatism*. nov 2012;64(11):3788-98.
8. Soubrier M, Dubost J-J, Ristori J-M. Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. déc 2006;73(6):599-605.
9. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. avr 2012;71(4):484-92.
10. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. oct 2015;74(10):1799-807.
11. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 4 sept 2014;6(10):a016295.
12. Alvarez-Rodríguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C, Marin MJ, Calvo-Alen J, Blanco R, et al. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(01):263-9.
13. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. déc 1990;29(6):456-8.
14. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G, et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2005;53(1):33-8.
15. Caplanne D, Le Parc JM, Alexandre JA. Interleukin-6 in clinical relapses of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. juin 1996;55(6):403-4.
16. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2 sept 2017;13(9):1972-88.
17. Gottenberg J-E, Morel J, Ravaut P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, et al. OP0035 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*. juin 2015;74(Suppl 2):78.2-79.
18. 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*. juin 2013;40(6):768-80.
19. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of

- tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 01 2017;56(4):541-9.
20. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, Kelman A, et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(9):1751-61.
 21. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol*. mai 2016;35(5):1367-75.
 22. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. oct 1997;40(10):1873-8.
 23. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 27 2017;377(4):317-28.
 24. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:912562.
 25. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Prieto-Peña D, Atienza-Mateo B, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: differences between the GiACTA trial and a multicentre series of patients from the clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2020;38 Suppl 124(2):112-9.
 26. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum*. mai 1984;13(4):322-8.
 27. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis*. avr 1996;55(4):218-23.
 28. Stone JH. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: kernel of truth or curse of Tantalus? *Ann Intern Med*. 5 oct 2004;141(7):568-9.
 29. Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 27 mars 2018;70(1):59-66.
 30. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R176.
 31. Toussirot É, Martin A, Soubrier M, Redeker S, Régent A. Rapid and Sustained Response to Tocilizumab in Patients with Polymyalgia Rheumatica Resistant or Intolerant to Glucocorticoids: A Multicenter Open-label Study. *J Rheumatol*. janv 2016;43(1):249-50.
 32. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, Kuwana M, Takeuchi T, Oshima H. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases. *RMD Open*. nov 2015;1(1):e000162.
 33. Chatzigeorgiou C, Mackie SL. Comorbidity in polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 27 mars 2018;70(1):35-43.
 34. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. août 2016;75(8):1506-10.
 35. Devauchelle-Pensec V. Has the time come for biotherapies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine*. oct 2016;83(5):471-2.
 36. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(10):2550-4.
 37. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Prieto-Peña D, Atienza-Mateo B, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: differences between the GiACTA trial and a multicentre series of patients from the clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2020;38 Suppl 124(2):112-9.

38. Régent A, Redeker S, Deroux A, Kieffer P, Ly KH, Dougados M, et al. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol.* août 2016;43(8):1547-52.

Annexe

Score DAS PPR

- Critères :
 - CRP
 - EVA maladie de 0 à 10
 - EVA médecin de 0 à 10
 - Dérouillage matinal en mn
 - Capacité à lever les bras (de 0 (normale) à 3 (nulle))

- Total:
 - <1,1: rémission
 - <10: maladie faiblement active
 - Entre 10 et 15: maladie modérément active
 - >15: maladie très active

AUTEUR : Nom : ASSARAF Prénom : Morgane
Date de soutenance : 19 Octobre 2020
Titre de la thèse : Traitement de la PPR par TOCILIZUMAB : résultats d'une étude multicentrique
Thèse - Médecine - Lille 2020
Cadre de classement : Rhumatologie
DES + spécialité : Rhumatologie
Mots-clés : Pseudo polyarthrite rhizomélique TOCILIZUMAB

Résumé : Depuis 2017, le TOCILIZUMAB (TCZ) bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG), ce qui n'est pas le cas dans la pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR). Sur la base des données d'efficacité du TCZ dans l'ACG, certains centres utilisent le TCZ dans les PPR cortico-dépendantes ou en cas de nécessité de sevrage rapide en corticoïdes. Nous présentons ici une étude observationnelle multicentrique de PPR traitées par TCZ, afin d'en étudier les modalités d'utilisation.

Méthode

Plusieurs centres ont été sollicités incluant les CHU de Lille, Paris (Cochin et Kremlin-Bicêtre), Brest, Reims, Amiens, Clermont Ferrand, Nantes, ainsi que les CH d'Arras, Lomme, et Valenciennes. Les données ont été collectées de façon rétrospective entre 2015 et 2020. La durée minimale de traitement était de 3 mois. Les données ont été collectées à M0 (date de décision d'initiation du TCZ), M3, M6, puis tous les ans.

Résultats

32 patients ont été inclus issus de 8 centres. Le sexe ratio était de 2/1 pour les femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 70,2 ans (+/-10,3). Le délai moyen d'initiation du TCZ par rapport au début de la maladie était de 28,8 mois (+/-25,9). 15 patients (47%) présentaient une ou plusieurs complications de la corticothérapie. La CRP moyenne à M0 était de 17mg/j (+/-18) La dose de GC moyenne à M0 était de 10,6 (+/-5,7).

24 patients (75%) bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un csDMARD, dans 96% des cas, il s'agissait du METHOTREXATE.

Chez 25 patients, le TCZ a été initié par voie IV à 8mg/kg toutes les 4 semaines, chez 7 patients par voie SC à 162mg/semaine.

Les indications du TCZ étaient une cortico-dépendance chez 28 patients (87,5%), une nécessité d'épargne cortisonique chez 4 patients.

La durée de suivi a varié entre 3 et 66 mois. La durée moyenne de sevrage en GC était de 9,4mois (0-32), dont 4 arrêts à M0. 2 patients sont toujours sous GC.

14 patients ont bénéficié d'une tentative d'espacement du TCZ (3 échecs), motivée majoritairement par une rémission du rhumatisme, alors que les réductions de dose (N=8) étaient motivées par un problème de tolérance (2 échecs). 14 patients ont bénéficié d'une tentative d'arrêt du TCZ (3 échecs). 15 patients ont interrompu définitivement le TCZ à la fin de la période d'observation (1infarctus du myocarde, 1 lymphome cutané, 8 rémissions prolongées, 1 échec primaire, 3PDV).

Côté tolérance, 15 patients ont présenté un effet indésirable, 66% des cas (10/15) correspondait à une perturbation du bilan biologique.

Conclusion

Il s'agit de la plus grande cohorte analysant en vraie vie l'utilisation du TCZ dans la PPR. Malgré la faiblesse de l'effectif, le TCZ semble être efficace sur le sevrage de la corticothérapie. En l'absence de recommandation, les modalités d'utilisation du TCZ dans la PPR sont laissées à l'appréciation du prescripteur entraînant une importante hétérogénéité. Les questions du délai d'initiation, de la durée de traitement et des stratégies de sevrage sont encore en suspens.

Composition du Jury :

Président : Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs : Professeur Bernard CORTET, Professeur Eric HACHULLA

Directeur de thèse : Docteur Peggy PHILIPPE