

# Cas cliniques

## Actualités de la PR

Pr. Achemlal



# Observation

- F 38 ans mariée, 2 enfants, enseignante.
- PR séronégative depuis 2 ans,
- Plusieurs ttt de fond: APS, SLZ (refuse LFN)
- Actuellement: sous MTX 20 mg/sem + corticottt 5 à 7,5mg/j
  - Douleurs articulaires
  - asthénie physique +++

# Observation

- **Clinique: 60 kgs, 1,67 m**
- **NAD:8, IS=0, EVA Dlr:6, EVA Fatigue: 9, HAQ: 2,2**
- **Biologie: VS: 24 mm, CRP: 3 mg/l, Hb: 9,8 g/dl**
- **DAS: 3,94**
- **FR négatif, ACPA positif (96 UI).**
- **Rx: pincement IPP, MCP érosions sur la 5° MTP**

# Anémie et PR

**A – c'est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente.**

**B - ne dépasse pas 15% des cas.**

**C – touche environ 60% des cas.**

**D – n'a pas de retentissement important.**

**E - est corrigée par tous les ttt de fond.**

# Anémie et PR

**A – c'est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente.**

**B - ne dépasse pas 15% des cas.**

**C – touche environ 60% des cas.**

**D – n'a pas de retentissement important.**

**E - est corrigée par tous les ttt de fond.**

# Fatigue et PR

**A- rechercher le virus de la fatigue chronique.**

**B- son évaluation est difficile en pratique.**

**C- l'EVA douleur suffit pour l'évaluer.**

**D- ne doit pas intervenir dans le choix du ttt.**

**E- est corrigée par les DMARDS.**

**F- ne peut être considérée que si le DAS est élevé.**

# Fatigue et PR

A- rechercher le virus de la fatigue chronique.

B- son évaluation est difficile en pratique.

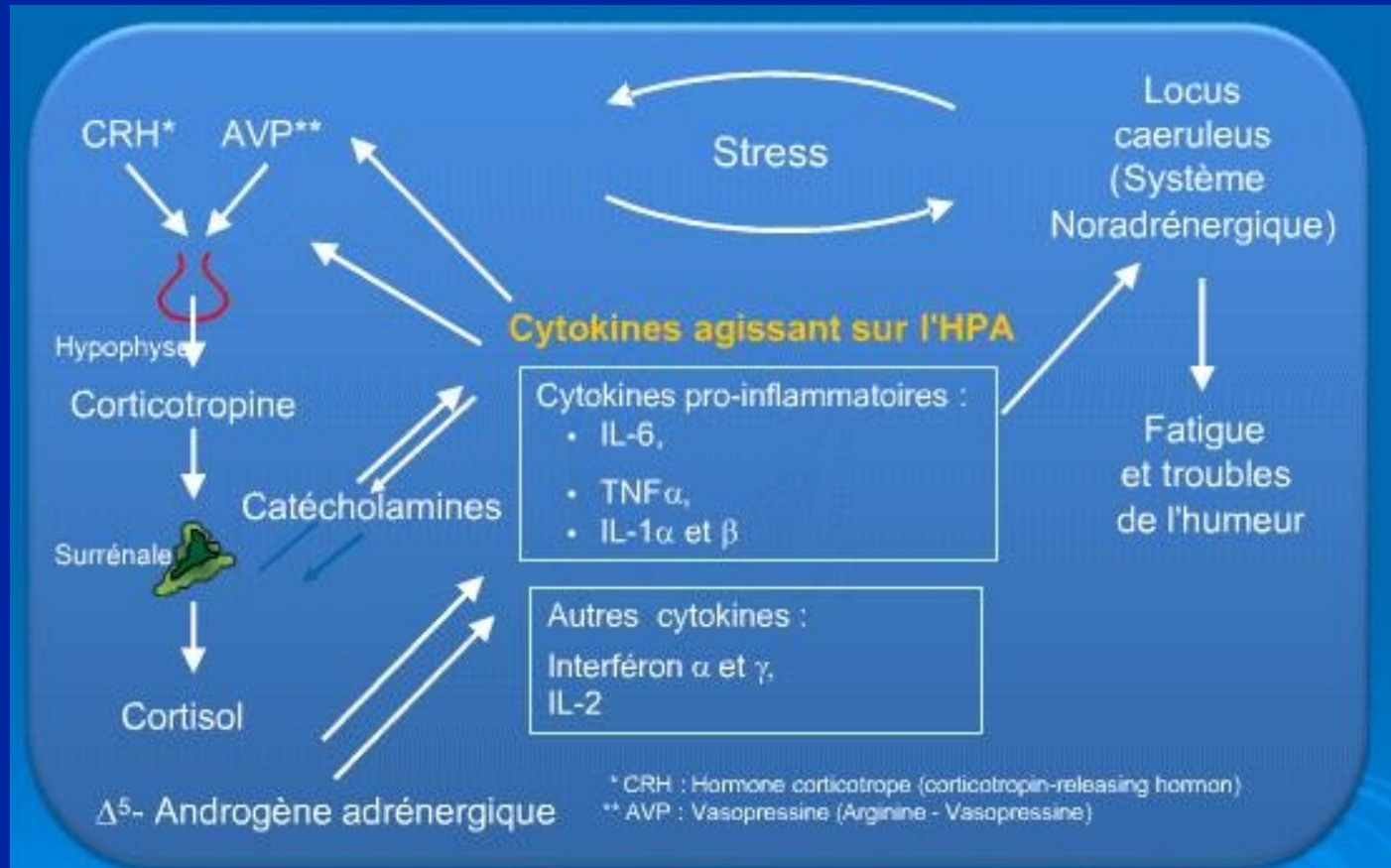
C- l'EVA douleur suffit pour l'évaluer.

D- ne doit pas intervenir dans le choix du ttt.

E- est corrigée par les DMARDS.

F- ne peut être considérée que si le DAS est élevé.

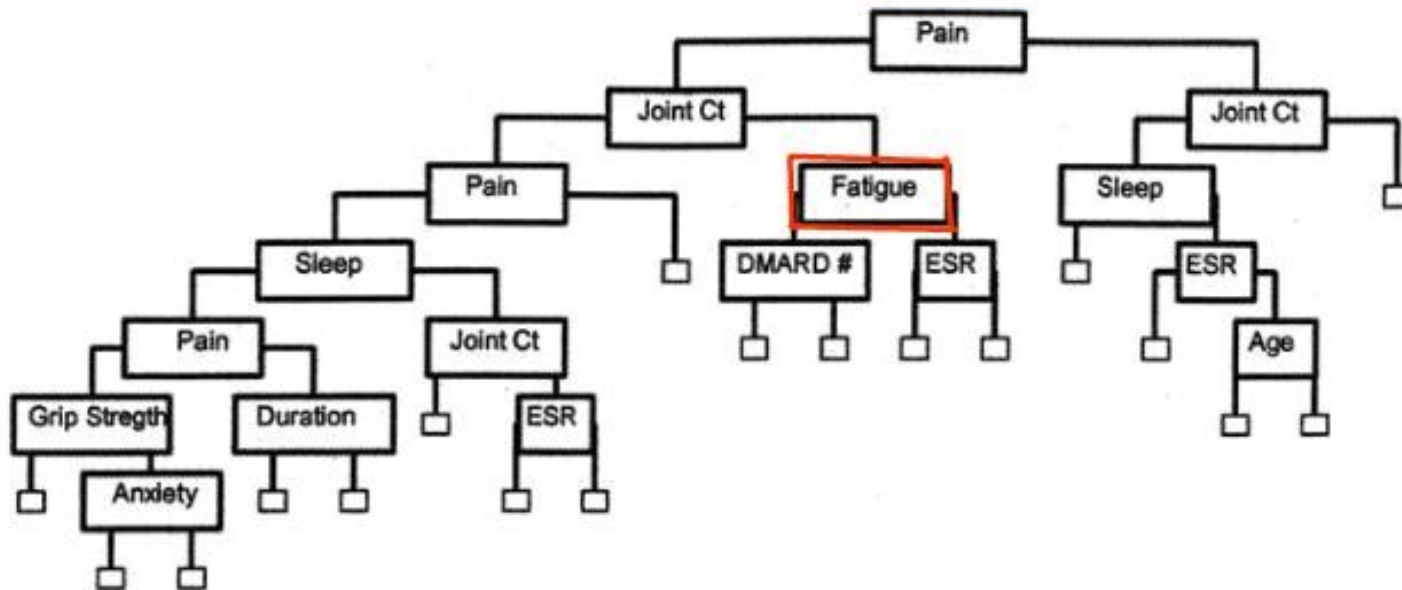
# Fatigue et PR



Adapté d'après Chrousos, N Engl J Med 1995;332:1351

# Fatigue et DMARDs

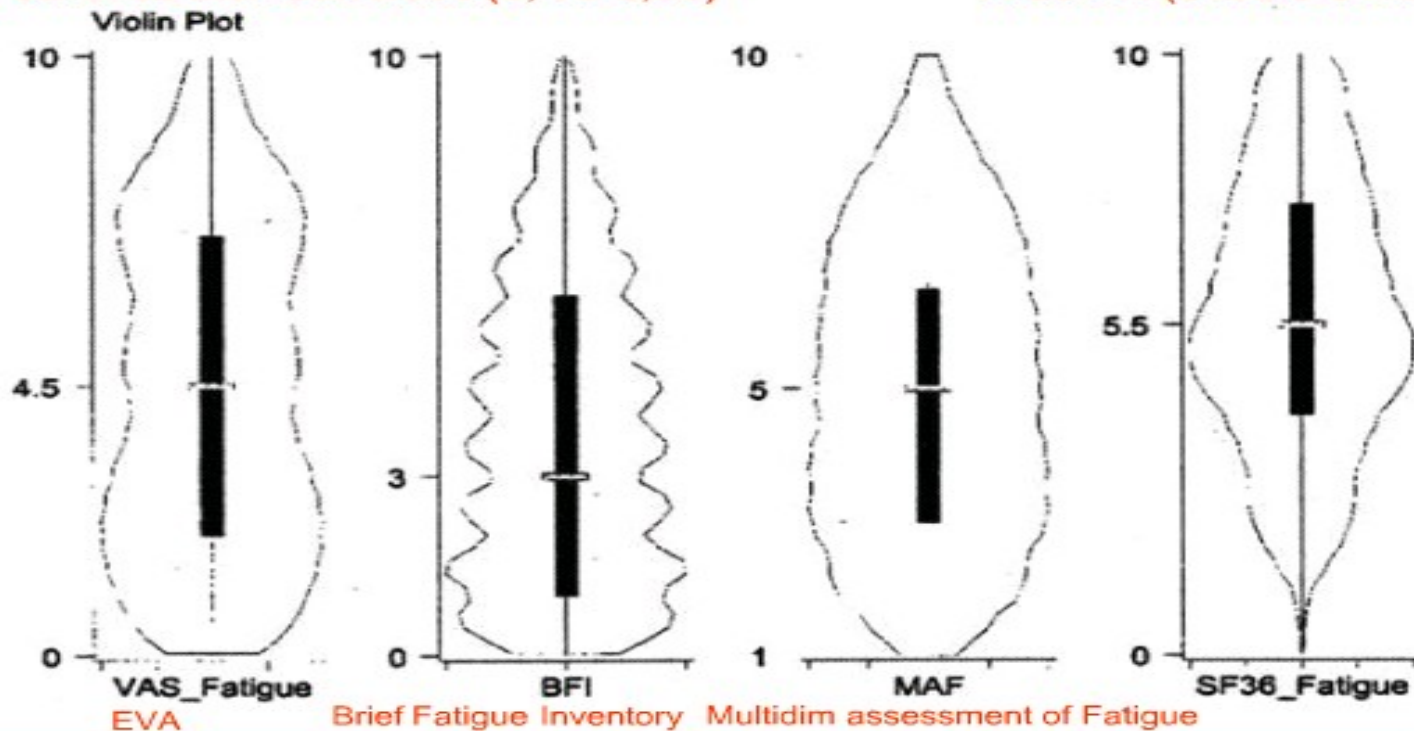
## Variables prédictives d'un changement de traitement de fond



# Evaluation de la fatigue

4 échelles bien corrélées (0,79-0,86)

7760 PR (5155 à 6 mois)



Wolfe, J Rheumatol 2004;31:1896

- 2 cohortes de 238 et 274 PR: étude de la réponse au tt ( suivi de 3 à 6 mois) chez:
  - 54 PR débutant un tt de fond (HCQ, SSZ, MTX, LEF, AZT, CYC, DP, SO)
  - 30 PR débutant un anti-TNF (ETN, ADA, INF)
- Utilisation de l'EVA et du SF36
- **Fatigue fréquente**: 80% (EVA > 20 mm), 50% (EVA >50)
- **Associée à** douleur et dépression (EVA ou SF36)
- **Diminue** avec tt de fond et biothérapie (87→50%)
- Associée secondairement à l'activité de la maladie

# Fatigue et DAS

- Mean DAS28 total sample = 3.15 (sd 1.22)

DAS28	Severely fatigued
DAS remission < 2.6 (N=84)	28.6 %
Low ≤ 3.2 (N= 44)	45.5 %
Moderate > 3.2 - ≤ 5.1 (N= 85)	48.2 %
High > 5.1 (N= 15)	73.3 %

- A substantial part of the patients with a low & moderate disease activity is severely fatigued

Courtesy of Dewy van Hoogmoed, ACR 2008, abs 1917

# Fatigue et DAS

## Factors associated with RA fatigue

	Fatigue	No-fatigue	P-value	Effect-size*
DAS28	3.5 (1.3)	2.8 (1.1)	.000	.29
TJC28	3 (1-6)	1 (0-2.3)	.000	.29
SJC28	4 (2-7)	3 (1-5)	.000	.15
Pain severity	5.8 (2.2)	3.2 (2.0)	.000	.51
Physical functioning	46.6 (21.7)	69.1 (21.8)	.000	.46
Depressive mood	23 (20-29)	18 (17-21.8)	.000	.41

\* Effect sizes: small effect  $r = .10$  medium effect  $r = .30$  large effect  $r = .50$

# Traitement

**A - majorer les corticoïdes.**

**B - augmenter la dose du méthotrédiate.**

**C - associer un autre ttt de fond.**

**D - biothérapie.**

# Traitement

**A - majorer les corticoïdes.**

**B - augmenter la dose du méthotrexate.**

**C - associer un autre ttt de fond.**

**D - biothérapie.**

# Traitement

**A - Infliximab**

**B - Adalimumab**

**C - Rituximab**

**D -Tocilizumab.**

# Traitement

**A - Infliximab**

**B - Adalimumab**

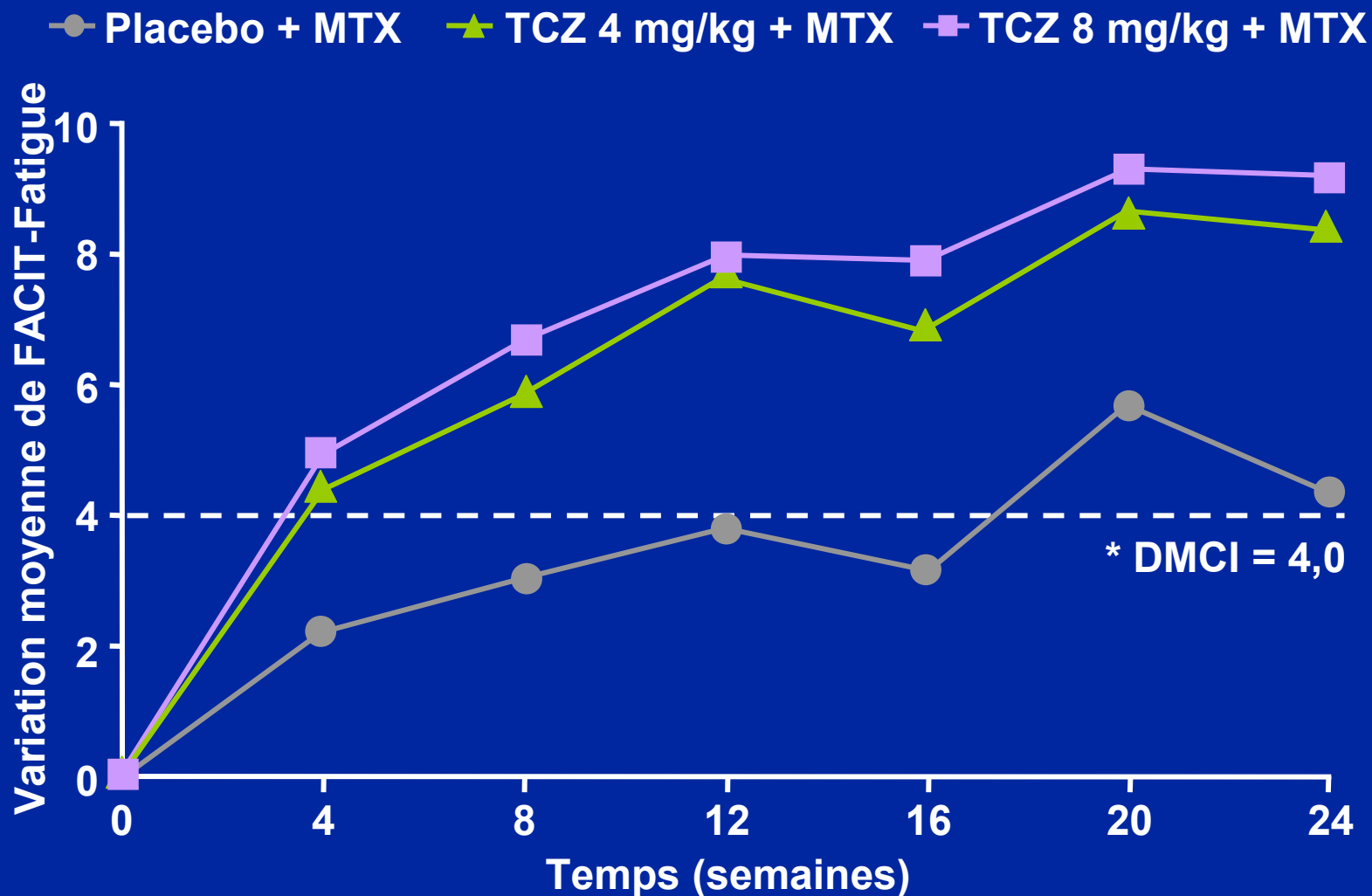
**C - Rituximab**

**D -Tocilizumab.**

# AMM

PR modérée ou sévère n'ayant pas répondu au ttt par DMARD.ou anti TNFs. Peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec MTX ou autre DMARD.

# OPTION : amélioration significative de la fatigue sous tocilizumab (population ITT)

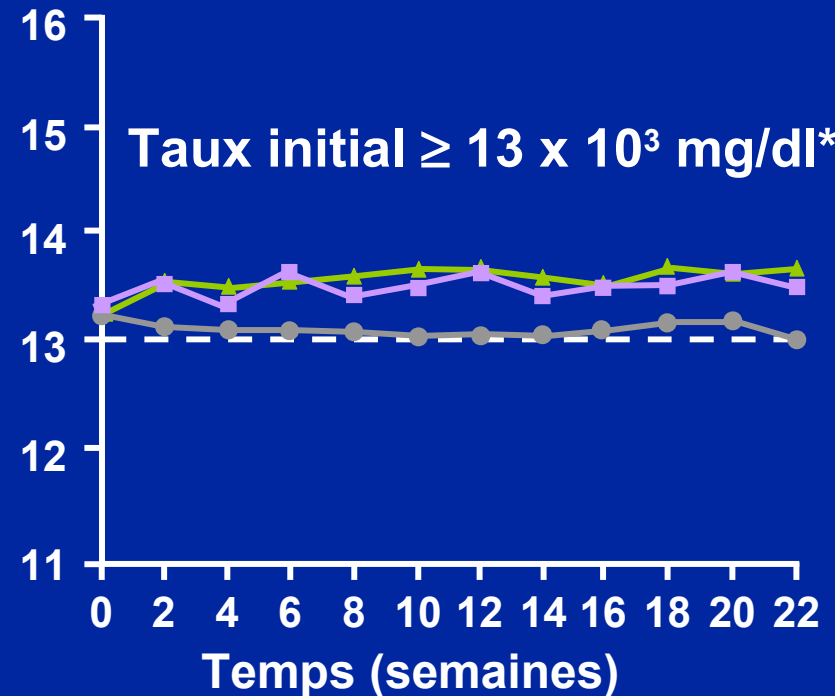
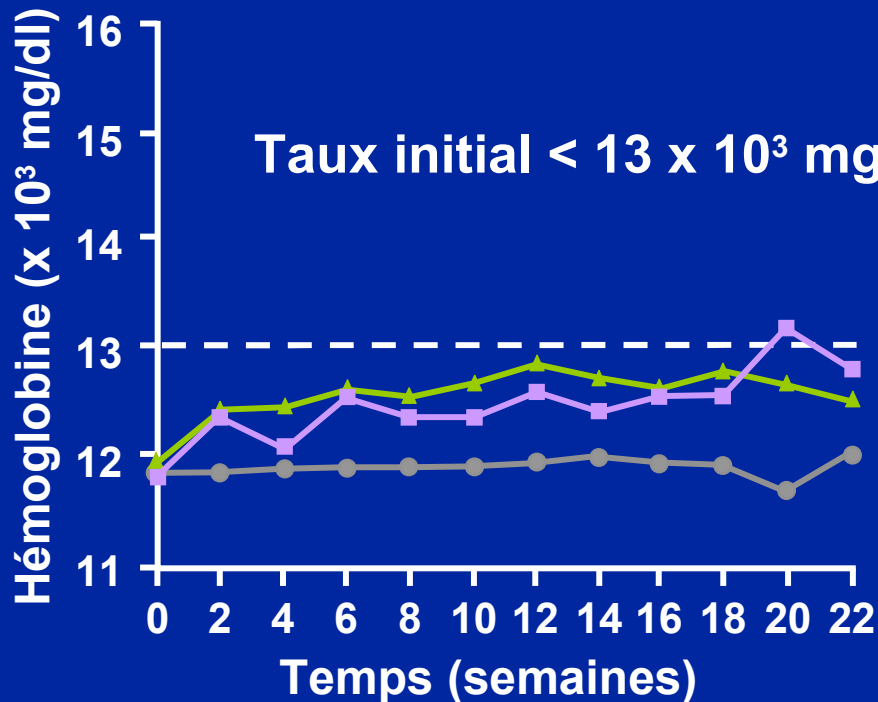


DMCI = différence minimale cliniquement importante

\* Cella, D et coll. *J Rheumatol* 2005 ; 32 (5) : 811–819.

# OPTION : le tocilizumab peut supprimer l'anémie chronique (population ITT)

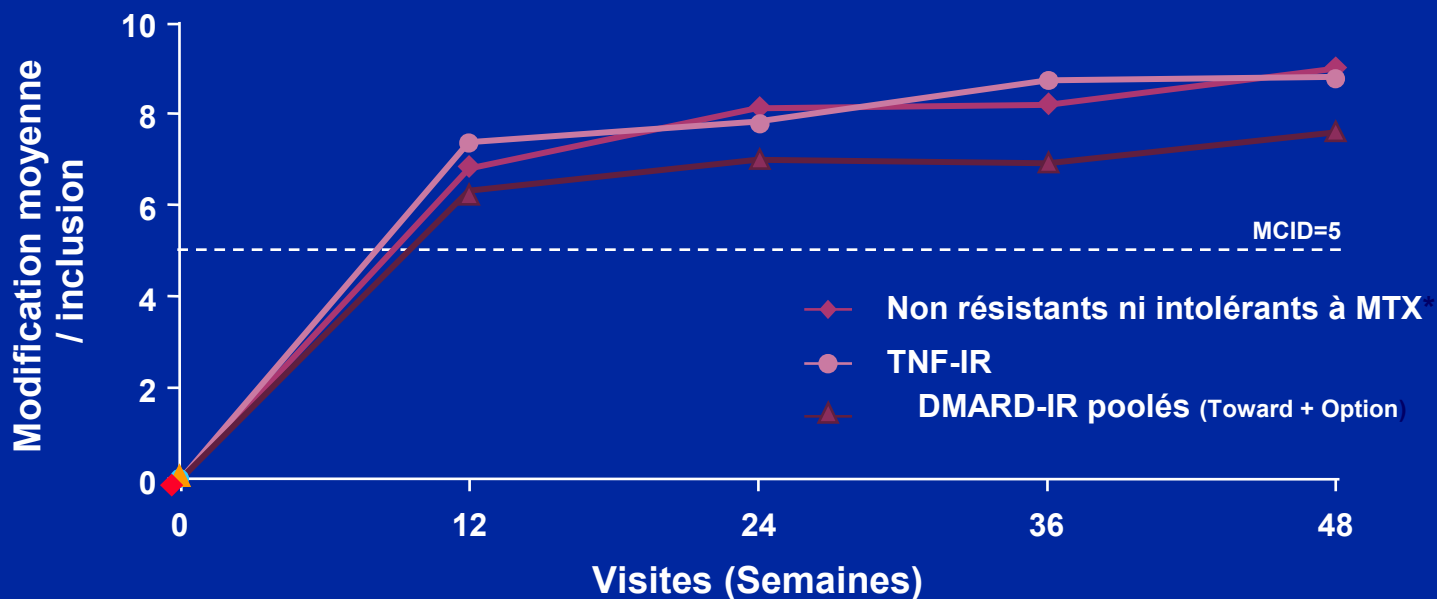
● Placebo + MTX    ▲ TCZ 4 mg/kg + MTX    ■ TCZ 8 mg/kg + MTX



\* Taux seuil d'hémoglobine correspondant à la limite inférieure de la normale (LIN) utilisé pour l'analyse

# Amélioration rapide de la fatigue dans les études tocilizumab : échelle FACIT-Fatigue

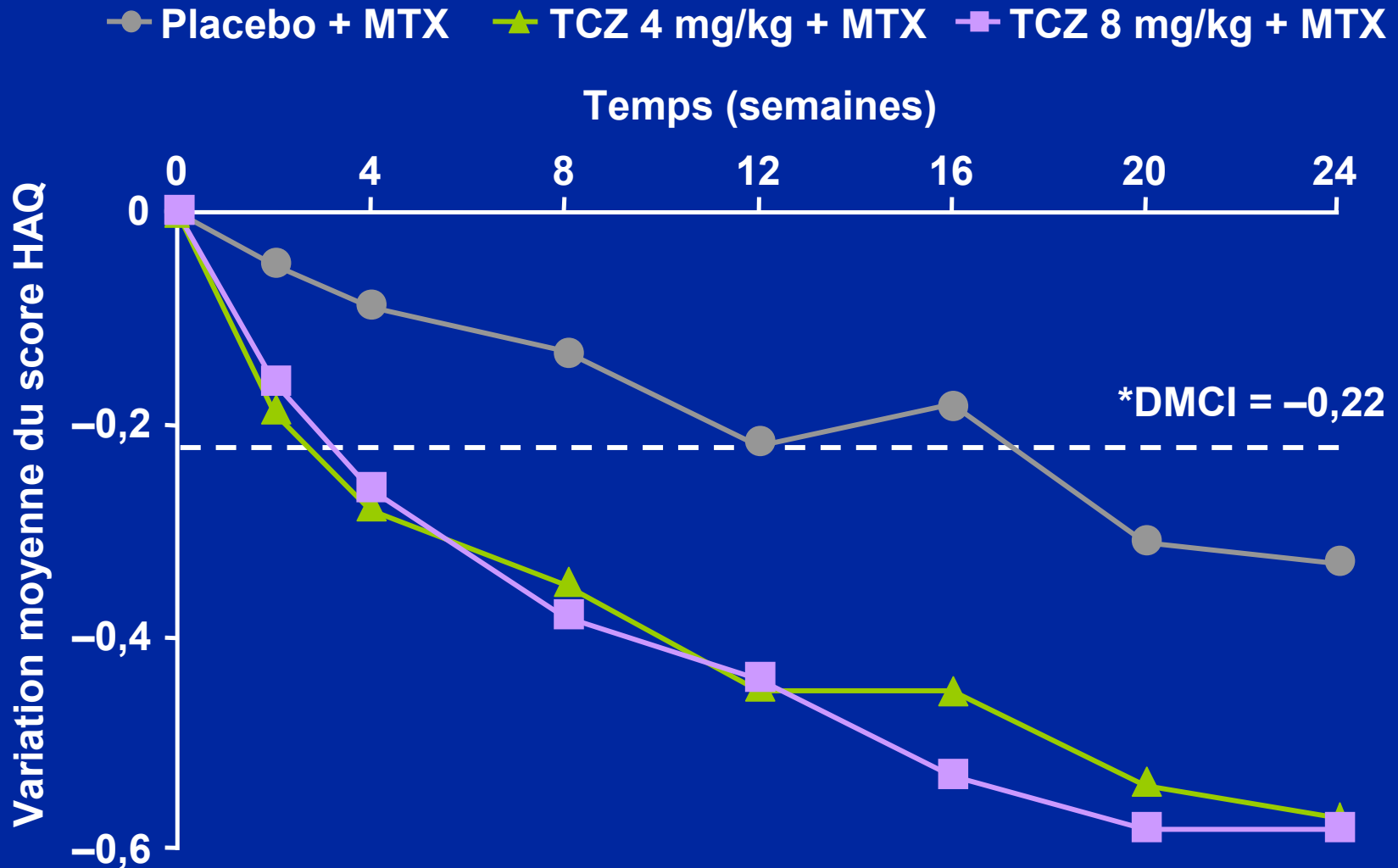
## Population ITT

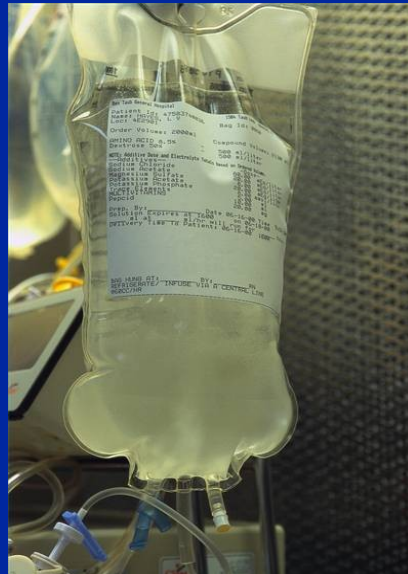


AMBITION (N)	–	413	338	251	166
RADIATE (N)	–	366	349	290	213
OPTION & TOWARD (N)	–	1,406	1,321	1,186	972

\*Naïfs de MTX ou sans MTX depuis au moins 6 mois avant randomisation

# OPTION : amélioration rapide et prolongée du score HAQ sous tocilizumab (population ITT)





# TOCILIZUMAB

**A- Dose de 8 mg/kg sans dépasser 1,2g.**

**B- Jamais à 4 mg/kg.**

**C- Nécessite une prémédication avant la perfusion.**

**D- Doit toujours être associé au méthotrèxate.**

# TOCILIZUMAB

**A- Dose de 8 mg/kg sans dépasser 1,2g.**

**B- Jamais à 4 mg/kg.**

**C- Nécessite une prémédication avant la perfusion.**

**D- Doit toujours être associé au méthotrexate.**

# Bilan

Cytolyse : ASAT, ALAT x 2 la normale

A- arrêt du tocilizumab .

B- réduire la dose du tocilizumab.

C- arrêt des ttt hépatotoxiques.

D- faire les sérologies B et C.

# Bilan

Cytolyse : ASAT, ALAT x 2 la normale

**A- arrêt du tocilizumab .**

**B- réduire la dose du tocilizumab.**

**C- arrêt des ttt hépatotoxiques.**

**D- faire les sérologies B et C.**

# Recommandations du CRI

- **ASAT/ALAT = 1,5 à 3 x LSN ≥ 3 mois**
  - ⇒ Adapter la dose du MTX et/ou des autres médicaments hépatotoxiques
- **Persistance ≥ 3 mois diminuer la dose de TCZ à 4 mg/kg.**
- **Persistance: TCZ interrompu et surveillance**
  - ASAT/ALAT tous les 15 j.**
- **Persistance explorations hépatiques.**

# Bilan

## Bilan lipidique perturbé:

- LDL cholestérol: 1,80g/l
- HDL cholestérol: 0,80 g/l.
- Triglycérides : 1,70 g/l.

# Que faire?

**A- arrêt du tocilizumab.**

**B- diminuer la dose.**

**C- mesures HD et contrôle dans 3 mois.**

**D- atorvastatine (Tahor) + tocilizumab.**

**E- simvastatine (Zocor)+ tocilizumab.**

# Que faire?

A- arrêt du tocilizumab.

B- diminuer la dose.

C- mesures HD et contrôle dans 3 mois.

D- atorvastatine (Tahor) + tocilizumab.

E- simvastatine (Zocor)+ tocilizumab.

# Recommandations du CRI

- Tout sujet ayant un LDL-cholestérol  $> 1,60$  g/l (4,1 mmol/l), ou ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, quel que soit son niveau de LDL doit bénéficier d'une prise en charge diététique.
- Le traitement diététique sera proposé en monothérapie pour une période minimum de 3 mois.
- **la fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine** ne sont pas métabolisées par les isoenzymes hépatiques du CYP 450 dont l'activité est réduite par l'IL-6.

# Désir de grossesse

**A- déconseiller.**

**B- risque de réveil de la PR.**

**C- arrêt du tocilizumab 3mois avant.**

**D- arrêt du tocilizumab 6mois avant.**

# Désir de grossesse

**A- déconseiller.**

**B- risque de réveil de la PR.**

**C- arrêt du tocilizumab 3mois avant.**

**D- arrêt du tocilizumab 6mois avant.**

- **RCP: arrêt du tocilizumab 6 mois avant la conception .**
- **CRI: 5 demi-vies (97,5 % du produit),  
3 mois d'arrêt.**

# Tuberculose et TCZ?

- Etude récente: Comparaison :tocilizumab, etanercept et infliximab.
- Résultat: pas ou peu d'influence du tocilizumab sur l'interféron gamma . Risque faible de réactivation de BK.
- Etudes cliniques La tuberculose : rare
- 6 cas sur 10 552 patients-années de traitement par tocilizumab, dont 2 n'avaient pas bénéficié du dépistage.

	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Tocilizumab</b>
<b>Rythme</b>	<b>2mois</b>	<b>15j</b>	<b>J1 et J15</b>	<b>1mois</b>
<b>voie</b>	<b>IV</b>	<b>S/C</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>
<b>Association MTX</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>	<b>+ ou -</b>	<b>-</b>
<b>Risque BK</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Prix /an 60 kgs</b>	<b>137 168 DHS</b>	<b>156 000 DHS</b>	<b>61 776 DHS</b>	<b>115 200 DHS</b>

# CONCLUSION

- **Place du tocilizumab++ biothérapies.**
- **Monothérapie en cas d'intolérance au MTX.**
- **Rapidité action.**
- **Agit sur la qualité de vie, la fatigue et l'anémie.**
- **Tolérance :données rassurantes**