



Thérapeutique en médecine interne - CO037



Effacité et Tolérance du Tocilizumab en utilisation hors AMM en médecine interne : étude rétrospective multicentrique

M. Michaud (1) ; **T. Sené** (2) ; O. Lidove (3) ; P. Chazerain (3) ; G. Urbanski (4) ; L. Chiche (5) ; B. Bienvenu (6) ; L. Alric (7) ; L. Sailler (8) ; L. Caudrelier (9) ; JT. Giraud (10) ; F. Gaches (1) ;
GRIF (Groupe de Recherche des Internistes FEHAP)

(1) Médecine Interne, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse; (2) Service de médecine interne, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris; (3) Médecine Interne-Rhumatologie, Hôpital de la Croix Saint-Simon, Paris; (4) Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, Angers; (5) Service de médecine interne, Hôpital Européen Marseille, Marseille; (6) Médecine interne, Hôpital Saint Joseph, Marseille; (7) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse; (8) Service de Médecine interne, CHU Toulouse, Toulouse; (9) Médecine interne, Centre Hospitalier de Cahors, Cahors; (10) Médecine interne, Centre hospitalier de Bigorre, Tarbes

Conflits d'intérêt

- Pour tous les auteurs : aucun conflit à déclarer

Introduction

- AMM du Tocilizumab (TCZ) : PR,AJI, ACG
- utilisation hors AMM fréquente en cas de maladie dysimmunitaire résistante/réfractaire:
 - PPR
 - Takayasu
 - maladie de Still de l'adulte
 - connectivites : sclérodermie
 - ...
- Objectifs de l'étude :
Décrire l'efficacité et la tolérance du TCZ utilisé hors AMM en médecine interne

Matériels et Méthodes

- Appel à observation au sein de services de médecine interne
- Etude rétrospective, descriptive et multicentrique réalisé dans 9 services de médecine interne.
 - ex-région Midi-Pyrénées
 - services de médecine interne Fehap
 - CHU d'Angers
- Données colligées en janvier 2019.

Résultats : caractéristiques des 51 patients inclus

Age, moyenne \pm ET	55.6 \pm 17 ans
Sexe (homme / femme)	n = 19 /n = 32
Durée moyenne d'évolution \pm ET	7.5 \pm 6.4 ans
Connectivites (n=13)	Polychondrite Atrophiante (n=6)
	Sclérodermie systémique (n=3)
	Connectivite inclassée(n=3).
	Anti-synthétase (n=1)
Vascularites (n=10)	Takayasu (n=7)
	Cogan (n=1),
	Panartérite noueuse (n=1),
	Vascularite inclassée (n=1).
Pathologies ophtalmologiques (n=12)	Uvéite postérieure non infectieuse (n=10),
	Ophtalmopathie sympathique (n=1),
	Orbitopathie de Basedow (n=1)
Maladie de Still de l'Adulte (n=8)	
Pseudo-polyarthrite rhizomélique (n=5)	
Autres pathologies (n=3)	Amylose AA idiopathique (n=1)
	Castleman multicentrique non-HHV8 (n=1)
	Erdheim-Chester (n=1)

Résultats : utilisation

- Dans 44 cas (86%) : TCZ instauré en cas de maladie réfractaire à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.
- Traitements antérieurs : corticoïdes (83%), MTX (66%), anti-TNF (44%), AZA (20.8%), MMF (12%), CYC (8%), RTX (10%), HCQ (6%), anakinra (2 patients), interféron, dapsone, etoposide, leflunomide, abatacept, salazopyrine ou IgIV dans 1 cas.
- Ligne thérapeutique :
1^{ère} ligne (15.5%), 2^{ème} ligne (17.5%), 3^{ème} ligne (31%), 4^{ème} ligne (19%), 5^{ème} ligne (14%), 6^{ème} ligne (12%) et en 7^{ème} ligne dans un cas.
- TCZ associé au MTX dans 3 cas (6%) et en monothérapie dans les autres cas
- Voie d'administration initiale : intraveineuse (96%)
 - Au cours du suivi 3 patients ont eu un relais de la forme intra-veineuse à sous cutanée.

Résultats : Efficacité

- durée moyenne de suivi de 22 ± 23 mois.
- à la fin du suivi : 41 patients (80%) encore sous TCZ
- dose moyenne quotidienne de corticoïdes diminuée de 16.5 ± 18 mg à 5.7 ± 13.7 mg ($p < 0.005$, *paired T test*)
- réponse complète :
 - 6 (85%) des Takayasu
 - 4 (80%) des PPR
 - 6 (75%) des maladies de Still de l'Adulte
 - 3 (75%) des connectivites inclassées
 - 7 (70%) des uvéites postérieures
 - 4 (66%) des PCA

Résultats : Tolérance

- Traitement interrompu chez 10 patients (19%) :
 - échec thérapeutique (n=2) ,
 - échappement thérapeutique (n=2)
 - évènement indésirable (n=6) .
- Événements indésirables chez 12 patients :
 - infectieux (2 pneumonies bactériennes, 1 zona, 1 sinusite)
 - prurit (n=1), urticaire (n=1) réaction à la perfusion (n=1), dermatite bulleuse (n=1) angioedème (n=1), ulcérations buccales (n=1)
 - dyslipidémie (n=1)
 - HTA (n=2),
 - insuffisance rénale aigue (n=1)

Conclusion

- Efficacité du TCZ au cours de maladies dysimmunitaires variées, réfractaires, avec possibilité d'épargne cortisonée
- Bonne tolérance globale, mais risque infectieux chez des patients ayant déjà reçu des immunosuppresseurs
- Place du TCZ à préciser dans l'arsenal thérapeutique