



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°: 144 /20

LES BIOTHERAPIES EN MEDECINE INTERNE

(à propos de 20 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/10/2020

PAR

Mlle. FATIMA ZAHLOU

Née le 05 Mars 1994 à Er-rich

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Biothérapie – Rituximab – Anti TNF alpha – Tocilizumab – maladie de système

JURY

- | | |
|--|------------|
| M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM | PRÉSIDENT |
| Professeur de Médecine Interne | |
| M. ZINEBI ALI | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé de Médecine Interne | |
| M. EDDOU HICHAM .. | } JUGES |
| Professeur agrégé d'Hématologie Clinique | |
| M. KECHNA HICHAM | |
| Professeur agrégé d'anesthésie réanimation | |

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	8
PATIENTS ET MÉTHODES	10
I. TYPE ET BUT DE L'ETUDE	11
II. TERRAIN ET PERIODE D'ETUDE.....	11
III. POPULATION D'ETUDE	11
IV. COLLECTE DES DONNEES	11
RÉSULTATS	12
I. EPIDEMIOLOGIE	13
1. Age	13
2. Sexe	13
3. Comorbidités	14
II. INDICATIONS DES BIOTHERAPIES	15
III. TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE	16
IV. EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE	17
V. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE	18
VI. INITIATION DES BIOTHERAPIES	19
VII. TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES DES BIOTHERAPIES	22
1. Tolérance du Rituximab	22
2. Tolérance du Tocilizumab	22
3. Tolérance de l'Infliximab	22
4. Tolérance des autres biothérapies	22
VIII. EFFICACITE DES BIOTHERAPIES	24
IX. PRESCRIPTION SELON L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	27
DISCUSSION	28
I. GENERALITES	29
1. Définition	29
2. Historique des biothérapies	32
3. Nomenclature des biothérapies	34
4. Mécanisme d'action des biothérapies.....	34

5. Classification des biothérapies	36
II. LE RITUXIMAB	40
1. Mécanismes d'action du Rituximab	40
2. Modalités de prescription	44
3. Tolérance du Rituximab	44
4. Efficacité du Rituximab dans les maladies auto-immunes	47
5. Utilisation du Rituximab chez la femme enceinte	49
III. LES ANTI-TNF ALPHA	49
1. Biologie du TNF alpha.....	50
2. Actions des anti-TNF alpha	53
3. Modalités de prescription des anti-TNF alpha	54
4. Surveillance du traitement par anti-TNF alpha.....	55
5. Tolérance des anti-TNF alpha.....	56
6. Efficacité des anti-TNF alpha	62
7. Anti-TNF alpha et grossesse	64
IV. LE TOCILIZUMAB	65
1. Production et rôles de l'interleukine 6	65
2. Structure et mécanismes d'action du Tocilizumab :.....	67
3. Présentation et modalités de prescription du Tocilizumab :.....	68
4. Tolérance du Tocilizumab :.....	68
5. Efficacité du Tocilizumab :.....	73
V. GESTION ET DEPISTAGE DU RISQUE DE REACTIVATION D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B SOUS BIOTHERAPIES	77
VI. PARTICULARITES DE LA VACCINATION DES PATIENTS SOUS BIOTHERAPIES.....	79
1. Avant de démarrer le traitement par biothérapies	80
2. Pendant le traitement par biothérapies	81
3. Après le traitement par biothérapies	81
VII. LES BIOTHERAPIES ET COVID-19	81
1. Le pronostic du covid 19 en cas de maladie auto-immune traitée par biothérapie	82
2. LA BIOTHÉRAPIE TOCILIZUMAB OU LE NOUVEAU DÉFI DU TRAITEMENT DE LA COVID-19.....	83

CONCLUSION	91
RÉSUMÉS	93
ANNEXES	97
BIBLIOGRAPHIE.....	107

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	: Anticorps
AcM	: Anticorps monoclonaux
ACR	: American College of Rheumatology
ADA	: Adalimumab
ADCC	: Antibody-dependant cellular cytotoxicity
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATI	: Anticorps anti-Infliximab
AZT	: Azathioprine
BAFF	: B-cell activating factor
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index
BLyS	: B-Lymphocyte Stimulator
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complement
CRS	: Le syndrome de libération de cytokines
CTC	: Corticoïdes
CYC	: Cyclophosphamide
DAS	: Disease Activity Score
DC	: Cellule dendritique
DCI	: Dénomination commune internationale
DLCO	: Diffusion libre du CO

DMARD	: Disease modifying anti-rheumatic drugs
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ETC	: Etanercept
EULAR	: European League Against Rheumatism
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IFX	: Infliximab
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IL-6	: Interleukine 6
INF	: Interféron
JAK	: Janus kinase
Lc	: Lymphocyte
M	: Macrophage
MAI	: Maladie auto-immune
MAP kinases	: Mitogen-activated protein kinases
MB	: Maladie de Behçet
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MDD	: Manque de données
MSA	: Maladie de Still de l'adulte
MTX	: Méthotrexate
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RTX	: Rituximab
SDF	: Stromal cell-derived factor
SZP	: Salazopyrine

SPA	: Spondylarthrite ankylosante
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
TLR	: Toll Like Receptor
TCZ	: Tocilizumab
TNF	: Tumor necrosis factor
VHB	: Virus de l'hépatite B

INTRODUCTION

Grâce aux avancées spectaculaires de la génétique et de la recherche en Biologie moléculaire et cellulaire, on assiste, depuis ces dernières années, à L'essor d'une nouvelle classe de médicament : la biothérapie.

Ces nouveaux outils biologiques, fondés sur l'utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus issus du vivant ont permis l'identification de cibles thérapeutiques très spécifiques pour pouvoir agir au cœur de la maladie.

En effet, pour les maladies où les thérapeutiques sont malheureusement peu efficaces voire inexistantes, l'essor des biomédicaments est une véritable aubaine pour les médecins et les patients. Ils ont démontré leur grande efficacité dans l'amélioration clinique, pronostique et de la qualité de vie des patients et ont bouleversé la prise en charge de Certaines affections inflammatoires chroniques.

Plusieurs obstacles entravent la prescription des biothérapies : Comme tout autre médicament, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Nous citerons essentiellement le risque majoré d'infections opportunistes, d'hémopathies et de réactions anaphylactiques. Sans oublier le phénomène paradoxal de maladies auto-immunes (MAI) induites par les anti-TNF alpha. S'ajoute à cela leur coût important.

Au cours de ce travail, dans un premier temps, on va définir les biomédicaments, présenter leurs indications et leurs effets secondaires ; dans un second temps on va décrire l'utilisation en pratique quotidienne de ces traitements biologiques, chez les patients suivis au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Enfin le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles molécules.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Type et but de l'étude :

A travers une étude rétrospective observationnelle portant sur une série de 20 cas traités par biothérapie, colligés sur une période de 4 ans dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès nous avons :

- Etudié les aspects épidémiologiques, cliniques, para-cliniques des cas traités par biothérapie ainsi que leur évolution post thérapeutique.
- Evalué l'efficacité et la tolérance des biothérapies dans différentes indications en médecine interne.
- Comparé les résultats de notre série à ceux de la littérature.

II. Terrain et période d'étude:

Sont concernés par l'étude les patients pris en charge au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une durée de 4 ans.

III. Population d'étude:

Nous avons inclus dans cette étude tous les dossiers des patients ayant reçu un traitement par biothérapie, quelle qu'en soit l'indication.

IV. Collecte des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux archivés au service de Médecine interne à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant des données anamnestiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives. (Annexe 1)

RÉSULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Age :

Les patients retenus dans notre étude étaient âgés entre 19 ans et 59 ans, avec une moyenne de 42 ans.

2. Sexe :

Notre série est caractérisée par une prédominance masculine avec 14 hommes (70 % des cas) et 6 femmes (30 % des cas).

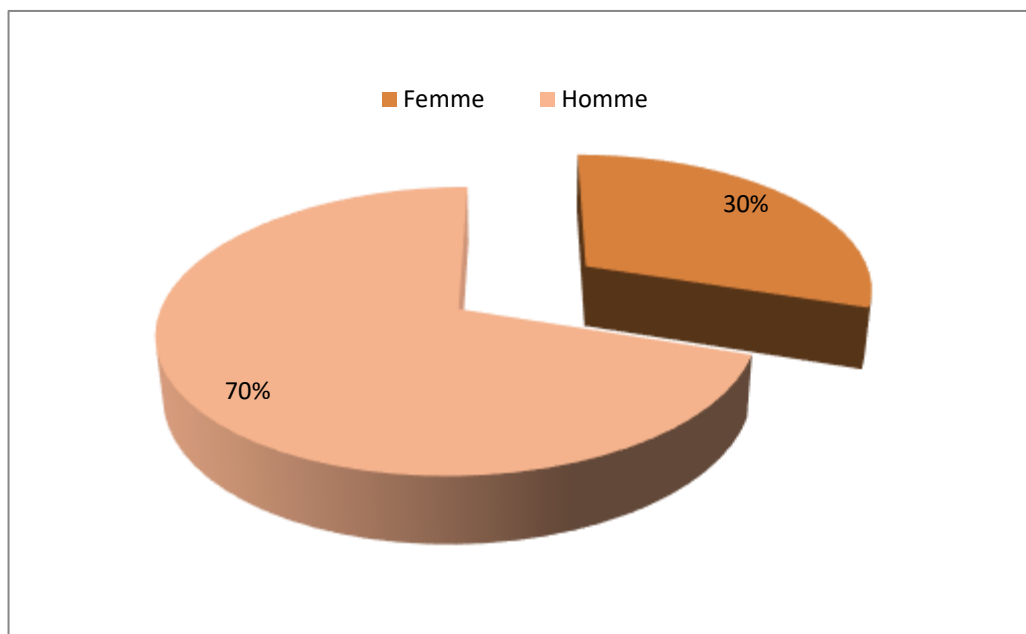


Figure1 : Répartition des patients selon le sexe

3. Comorbidités :

Il a été noté la présence de comorbidités chez 7 patients, soit 35 % de la population étudiée. Ces morbidités sont réparties comme suit :

Tableau I : répartition des comorbidités des patients étudiés

Comorbidité	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Cardiopathie ischémie	1	5 %
Hypertension artérielle	3	15 %
Diabète	2	10 %
Phlébite	1	5 %
Colopathie fonctionnelle	1	5 %
Cirrhose hépatique	1	5 %
Goitre	1	5%
Dépression	1	5%

II. INDICATIONS DES BIOTHERAPIES :

Les biothérapies ont été administrées devant 7 pathologies différentes : la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de behçet, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de still de l'adulte, la maladie périodique et la rectocolite hémorragique. Elles sont regroupées dans le tableau II :

Tableau II : Répartition des pathologies

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage de patients
la spondylarthrite ankylosante	9	45%
la polyarthrite rhumatoïde	1	5%
la maladie de behçet	3	15%
le purpura thrombopénique	3	15%
la maladie de still	2	10%
La maladie périodique	1	5%
la rectocolite hémorragique	1	5%

III. TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE :

La corticothérapie représentait le traitement le plus utilisé avant l'instauration de la biothérapie, 15 malades soit 75 % de la population était toujours sous corticothérapie au moment d'instaurer les biothérapies.

9 patients étaient sous méthotrexate, soit 45 %. Les AINS ont été administrés chez 8 patients soit 40 %. 4 malades ont reçu la colchicine soit 20 %. Le cyclophosphamide et l'azathioprine ont été administrés chez 15 % des cas. 2 cas avait reçu La Sulfasalazine soit 10 %

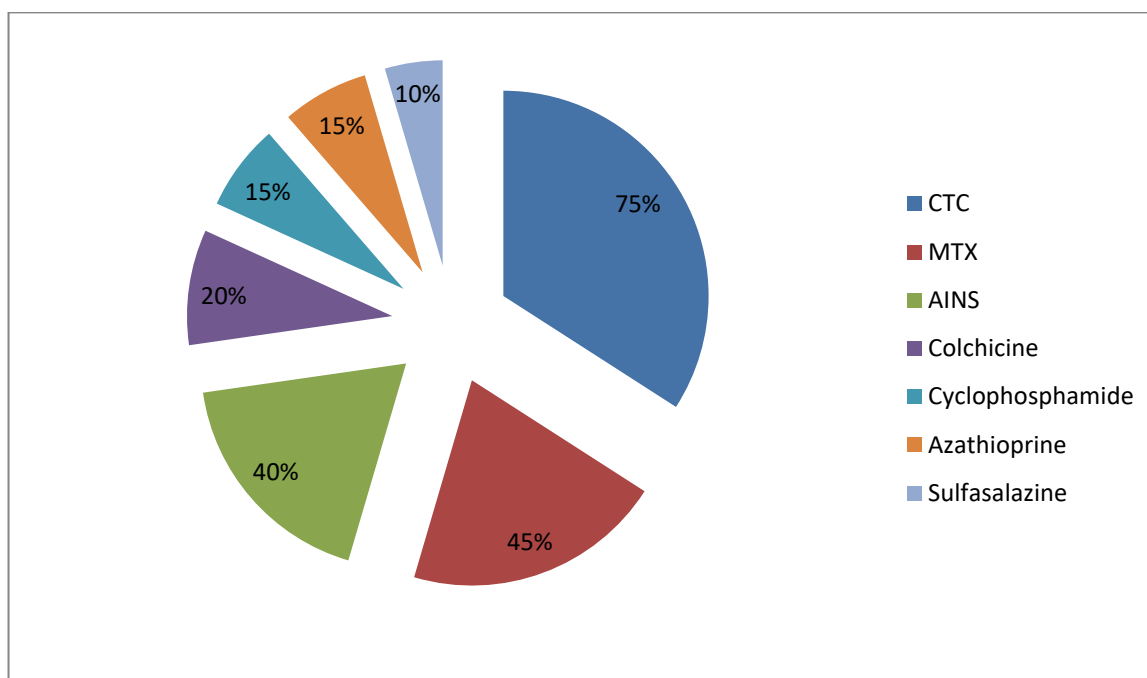


Figure 2: Types de traitements administrés avant la biothérapie

IV. EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE :

Les effets secondaires de la corticothérapie sont en tête des effets indésirables observés, représentés notamment par : le diabète cortico-induit chez 2 patients, l'ostéoporose cortisonique chez 1 patient et l'aspect cushingoïde chez 1 patient également. Les autres effets observés se résumaient à l'intolérance digestive faisant suite au traitement par méthotrexate chez 2 patients (Figure 3)

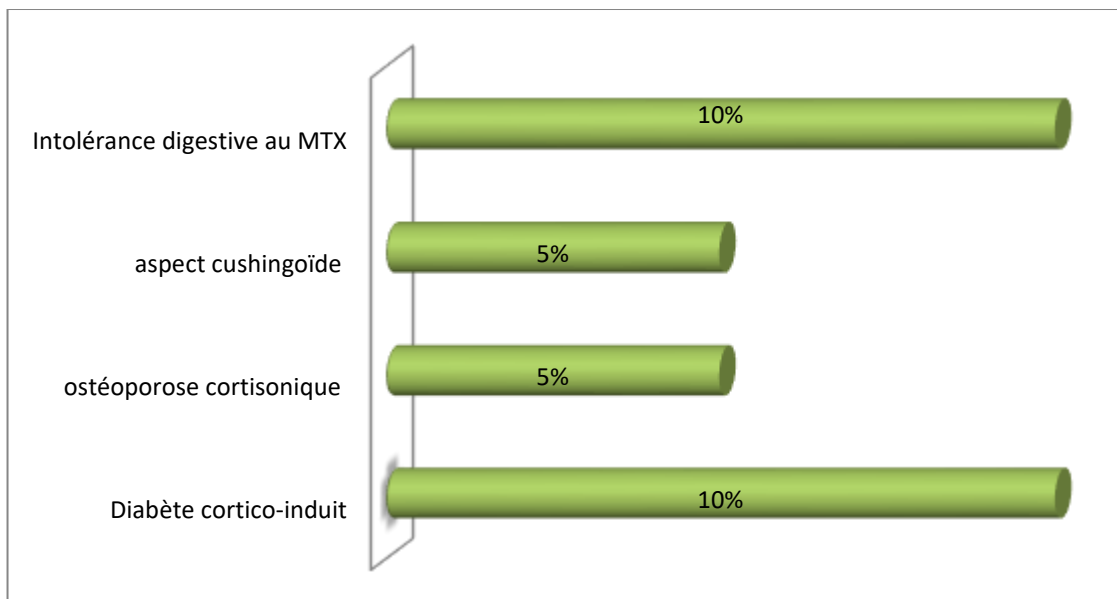


Figure 3 : Effets secondaires du traitement de 1ère ligne

V. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE :

Evolution sous traitement de première ligne était appréciée par des paramètres cliniques et biologiques, permettant le monitoring et l'évaluation de l'activité de la maladie. Elle était marquée par l'inefficacité du traitement chez 18 malades (90 %) et la corticodépendance à de fortes doses de corticoïdes chez 2 patients (10 %) (Figure 4)

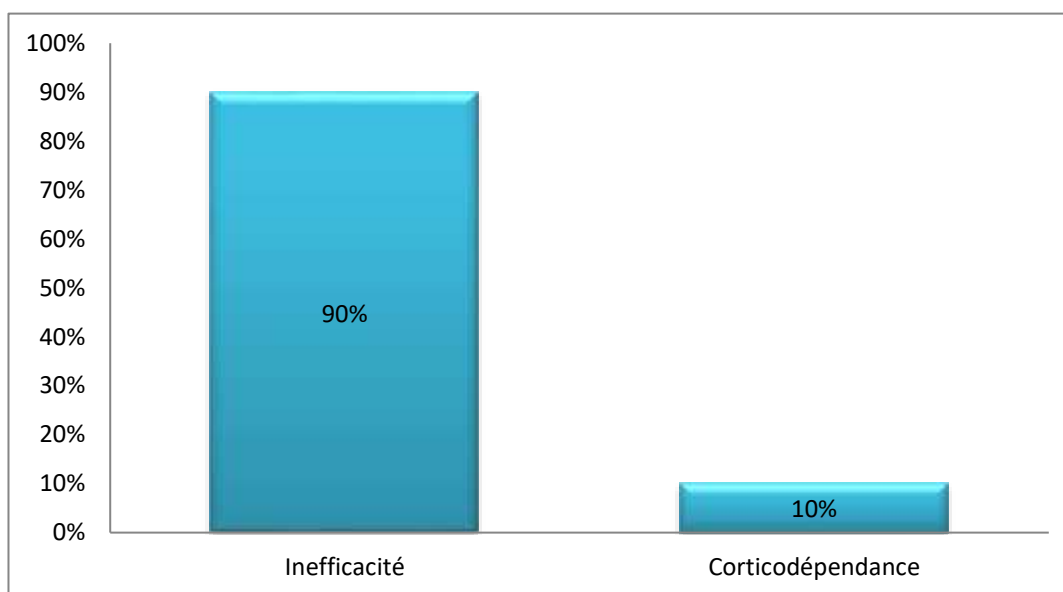


Figure 4: Evolution sous traitement de 1ère ligne

VI. INITIATION DES BIOTHERAPIES :

Les biothérapies introduites étaient : l'Adalimumab chez 6 patients (30%), l'Etanercept chez 4 patients (20 %), le Rituximab, le Tocilizumab et l'infliximab chez 3 patients chacun (15 %), l'Anakinra chez un seul cas (5%). (Tableau III).

Le délai moyen d'introduction des biothérapies était de 4 années, avec des extrêmes allant de 09 mois à 10 ans.

Le tableau IV résume l'indication de la biothérapie dans chacun des cas étudiés, ainsi que le traitement antérieur.

Tableau III : Répartition des molécules de biothérapie utilisées

Molécule utilisée	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Adalimumab	6	30%
Etanercept	4	20%
Tocilizumab	3	15%
Rituximab	3	15%
Infliximab	3	15%
Anakinra	1	5%

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies

Diagnostic	Patient	Sexe	Age	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
SPA	Patient 4	H	58 ans	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	ADA	3 ans
SPA	Patient 9	H	33 ans	MTX, AINS, SZP	Inefficacité	ADA	2 ans
SPA	Patient 10	H	59 ans	AINS, SZP	Inefficacité	ADA	8 ans
SPA	Patient 12	H	34 ans	AINS	Inefficacité	ETC	1 an
SPA	Patiente 14	F	47 ans	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	ADA	10 ans
SPA	Patient 17	H	32 ans	CTC, MTX	Inefficacité	ADA	MDD
SPA	Patient 18	H	47 ans	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	ETC	MDD
SPA	Patient 19	H	37 ans	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	ADA	7 ans

SPA	Patient 20	H	52 ans	MTX, AINS	Inefficacité	ETC	MDD
MB	Patient 8	F	26 ans	CTC, CYC, colchicine	Cortico dépendance	IFX	4 ans
MB	Patient 5	H	43 ans	COLCHICINE, CYC, CTC	Inefficacité	IFX	4 ans
MB	Patient 16	H	42 ans	COLCHICINE, CYC, CTC, AZT	Cortico dépendance	IFX	6 ans
PTI	Patient 11	F	9 ans	CTC	Inefficacité	RTX	MDD
PTI	Patient 13	F	48 ans	CTC	Inefficacité	RTX	MDD
PTI	Patient 15	H	27 ans	TC	Inefficacité	TX	MDD
MS	Patient 1	F	48 ans	MTX, CTC	Inefficacité	TCZ	3 ans
MS	Patiente 2	H	6 ans	CTC, MTX, AINS	nefficacité	TCZ	09mois
MP	Patient 6	F	19 ans	CTC, COLCHICINE	Inefficacité	ANAKINRA	5 ans
RCH	Patient 7	H	40 ans	CTC, AZT	nefficacité	ETC	ans
PR	Patient 3	H	56 ans	AINS, MTX	Inefficacité	TCZ	MDD

VII. TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES DES BIOTHERAPIES :

Des effets secondaires ont été observés chez 3 patients, soit 15 % du groupe étudié. Aucun décès n'a été observé dans notre série. Tableau V

1. Tolérance du Rituximab :

Sur les 3 patients traités par Rituximab, une patiente a présenté une réaction immédiate. Il s'agissait d'un pic hypertensif lors de la première perfusion. N'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement.

2. Tolérance du Tocilizumab :

3 patients étaient traités par Tocilizumab, Un cas de cytolysé hépatique sous Tocilizumab a été observé et une Dyslipidémie est survenue chez une patiente.

3. Tolérance de l'Infliximab :

Trois patients avaient reçu l'Infliximab. Des effets secondaires ont été observés chez 2 cas. Il s'agissait d'une pleuro-péricardite tuberculeuse déclarée à la 3^{ème} perfusion, 6 semaines après le début du traitement et une réaction cutanée à la perfusion.

4. Tolérance des autres biothérapies :

L'Adalimumab a été prescrit chez 6 patients, l'Etanercept chez 4 patients et l'Anakinra chez un seul cas sans survenue d'effets secondaires

Tableau V : Effets indésirables survenus sous biothérapies

Molécule utilisée	Effet secondaire observé	Délai de survenue sous traitement
Rituximab	Pic hypertensif	Immédiat
Tocilizumab	cytolyse hépatique	6ème mois de traitement
	Dyslipidémie	8ème mois de traitement
Infliximab	une pleuro-péricardite tuberculeuse	A la 6ème semaine du début du traitement
	Urticaire	immédiat

VIII. EFFICACITE DES BIOTHERAPIES :

Parmi les 20 patients traités, 16 (80%) ont pu entrer en rémission, une rechute a été observée chez 2 cas (10%) suivis pour le purpura thrombopénique idiopathique, ils ont nécessité le recours à une splénectomie. Une résistance a été observée chez 2 patients (10%) suivis pour spondylarthrite ankylosante. (Figure 5, Tableau VI)

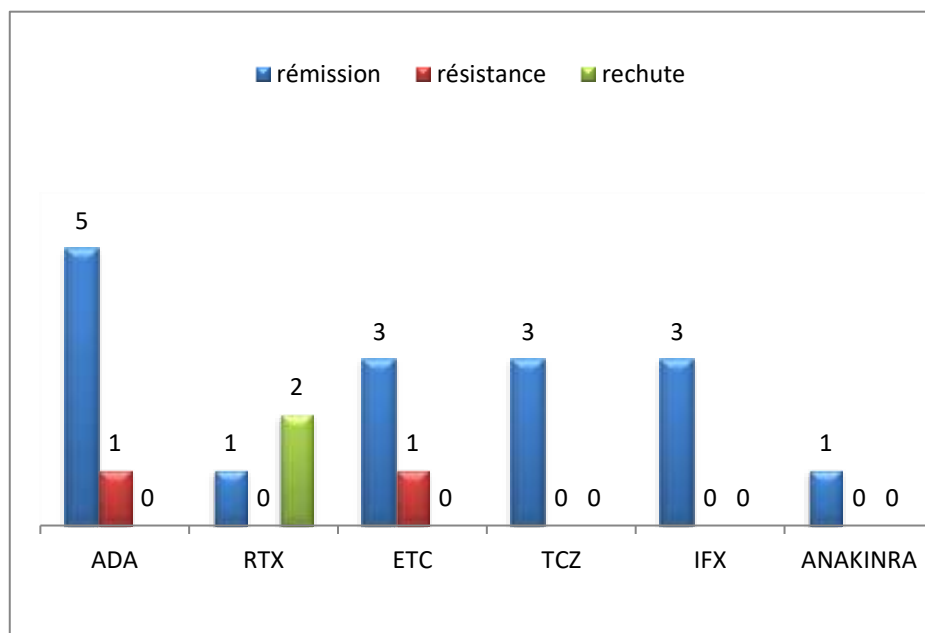


Figure 5: Efficacité des molécules de biothérapies utilisées

Tableau VI : Evolution des cas sous biothérapies

Diagnostic	Patient	Type d'atteinte	Biothérapie	Evolution
SPA	Patient 4	Atteinte axiale et périphérique	ADA	Rémission
SPA	Patient 9	Atteinte axiale et périphérique Atteinte oculaire	ADA	Résistance
SPA	Patient 10	Atteinte articulaire axiale et périphérique	ADA	Rémission
SPA	Patient 12	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante	ETC	Résistance
SPA	Patient 14	Atteinte axiale et périphérique	ADA	Rémission
SPA	Patient 17	Atteinte axiale et périphérique	ADA	Rémission
SPA	Patient 18	Atteinte axiale et périphérique Atteinte oculaire	ETC	Rémission
SPA	Patient 19	Atteinte axiale et périphérique	ADA	Rémission
SPA	Patient 20	Atteinte axiale et périphérique	ETC	Rémission
MB	Patient 8	Atteinte oculaire	IFX	Rémission

MB	Patient 5	Atteinte oculaire	IFX	Rémission
MB	Patient 16	Atteinte oculaire	IFX	Rémission
PTI	Patient 11	Thrombopénie périphérique	RTX	Rechute
PTI	Patient 13	Thrombopénie périphérique	RTX	Rémission
PTI	Patient 15	Thrombopénie périphérique	RTX	Rechute
MS	Patient 1	Atteinte articulaire réfractaire	TCZ	Rémission
MS	Patient 2	Atteinte articulaire réfractaire	TCZ	Rémission
MP	Patient 6	Fièvre récurrente	ANAKINRA	Rémission
RCH	Patient 7	Diarrhée glairo-sanglante avec manifestations extra digestives	ETC	Rémission
PR	Patient 3	Atteinte articulaire destructrice	TCZ	Rémission

IX. Prescription selon l'autorisation de mise sur le marché :

L'utilisation des biothérapies selon l'AMM a été précisée chez chaque patient. Ainsi, ces molécules ont été utilisées en dehors de toute AMM chez 10 patients, soit 50% de l'échantillon étudié. Ceci est représenté dans le tableau VII.

L'annexe 2 regroupe les différentes AMM des molécules de biothérapies disponibles au Maroc.

Tableau VII : Prescription des biothérapies selon l'AMM

Indications hors AMM		Indications dans le cadre de l'AMM	
Indication	Nombre de patients	Indication	Nombre de patients
PTI	3	PR	1
MB	3		
MS	2	SPA	9
RCH	1		
MP	1		

DISCUSSION

I. GENERALITES :

1. Définition :

La Biothérapie peut être définie comme un traitement basé sur l'emploi d'organismes vivants ou de substances prélevées sur des organismes vivants. Ces traitements sont obtenus par génie biologique. On distingue les thérapies : tissulaire, cellulaire, génique, et immunologique. (Figure 6)

D'une part la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 et le droit français (loi n°2007-248 du 26 février 2007 modifiant l'article L.5111-1 du code de la santé publique) définit les biomédicaments comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [1]

D'autre part l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique en date du 04/01/2016 définit les biomédicaments comme : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. » [2]

Ces biomédicaments comprennent essentiellement des protéines recombinantes, des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion. Ils ont la capacité de cibler très précisément et spécifiquement une molécule ou une cellule clé

intervenant dans le processus de la maladie. Cette cible peut être une protéine circulant dans le sang ou bien son récepteur présent à la surface des cellules. Les biomédicaments sont à différencier des médicaments chimiques. (Tableau VIII)

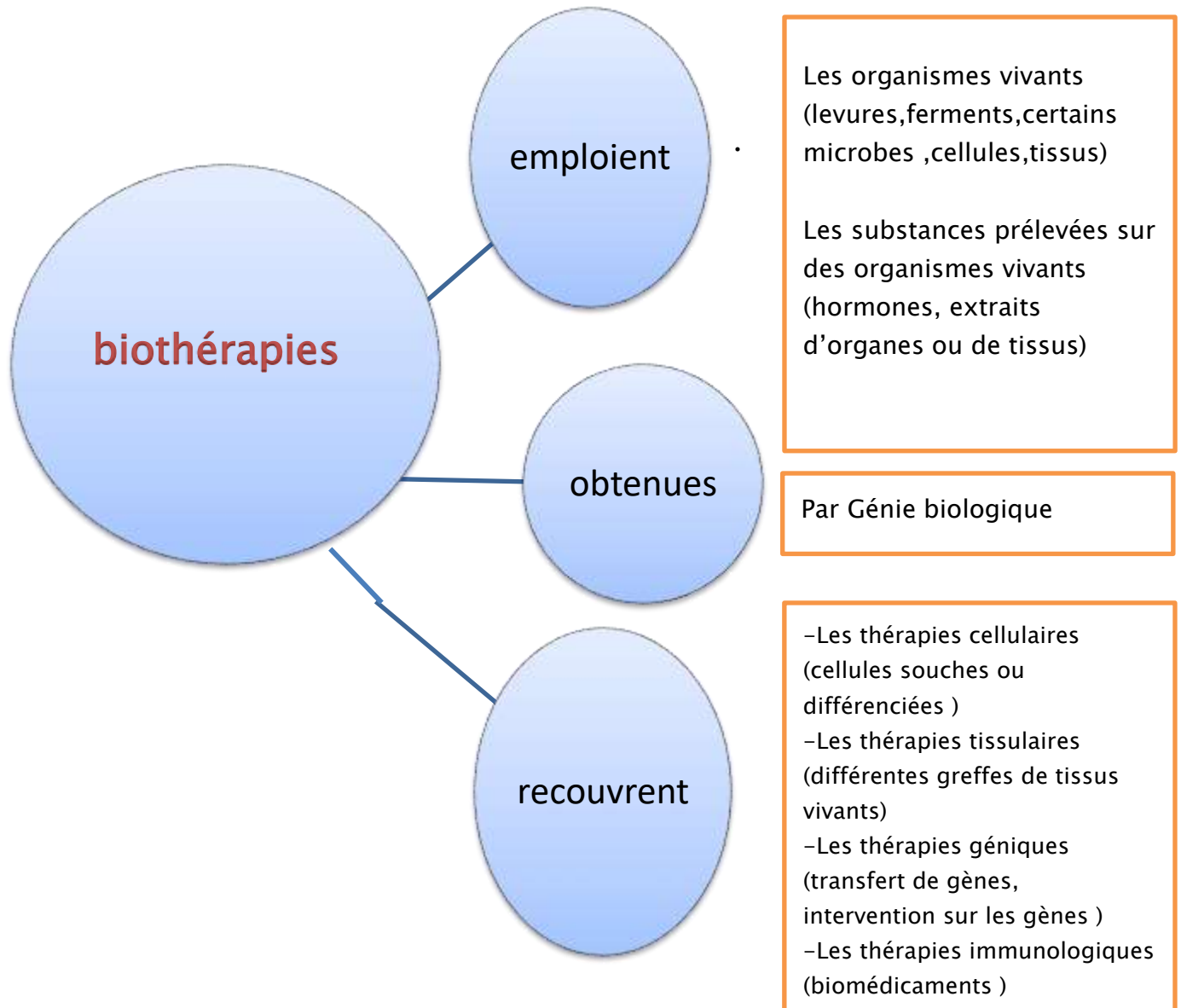




Figure 6 : Définition de biothérapie

Tableau I : Principales différences entre médicaments chimiques et biomédicaments

Médicaments chimiques	Biomédicaments
Généralement faible poids moléculaire	Généralement haut poids moléculaire
Synthèse généralement organique ou chimique	Fabriqué avec des cellules / organismes vivants  risque inhérent de contamination
Moins d'étapes de processus critiques	Plusieurs étapes de processus critiques
Bien caractérisés	Moins facilement caractérisés
Structure connue	Structure peut ou ne peut pas être complètement définie ou connue
Substance médicamenteuse homogène	Mélange hétérogènes  peut inclure des variantes
Habituellement non immunogène	Souvent immunogène

2. Historique des biothérapies :

Les biothérapies modernes sont apparues à la fin des années 1970 en s'appuyant sur deux révolutions technologiques majeures :

- Le clonage ou la synthèse artificielle d'un acide désoxyribonucléique (ADN) codant une protéine d'intérêt thérapeutique issue du vivant et sa production à une échelle industrielle.
- La génération d'anticorps monoclonaux de spécificité prédéfinie.

Les anticorps monoclonaux (AcM) et leurs dérivés constituent l'un des outils actuels majeurs des biothérapies. Leur histoire est relativement récente puisque c'est en 1975 que Köhler et Milstein ont montré qu'il était possible de générer des hybridomes produisant de façon stable des anticorps ayant une spécificité prédéfinie. Ces anticorps sont appelés anticorps monoclonaux (AcM) du fait de la nature clonale des cellules les produisant.

Il s'agissait initialement d'anticorps de souris, dont les inconvénients se firent rapidement sentir. Leur utilisation chez l'Homme induit l'apparition d'anticorps humains anti-anticorps de souris ("HAMA", ou Human anti-mouse antibody), s'accompagnant d'une diminution d'efficacité et d'effets secondaires indésirables. De plus, les IgG de souris présentent une demi-vie plasmatique plus courte chez l'Homme que leurs équivalents humains.

L'obtention d'AcM plus « humains » ou totalement humains est donc devenue un objectif central au cours des années 1980 – 1995. A cette fin, quelques approches d'ingénierie moléculaire ont été utilisées :

- La construction d'anticorps chimériques constitués des domaines variables de souris, le reste de la molécule étant d'origine humaine.

- La construction d'anticorps « humanisés » par greffe des régions hypervariables d'un AcM de souris sur des régions charpente VH et VL humaines.
- L'obtention de souris « humanisées » dont le génome contient une grande partie des gènes codant les chaînes lourdes et légères humaine.

Ainsi, le premier anticorps monoclonaux complètement humain à obtenir une AMM fut l'Adalimumab en 2002, dirigé contre le TNF alpha et utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Figure 7) [3]

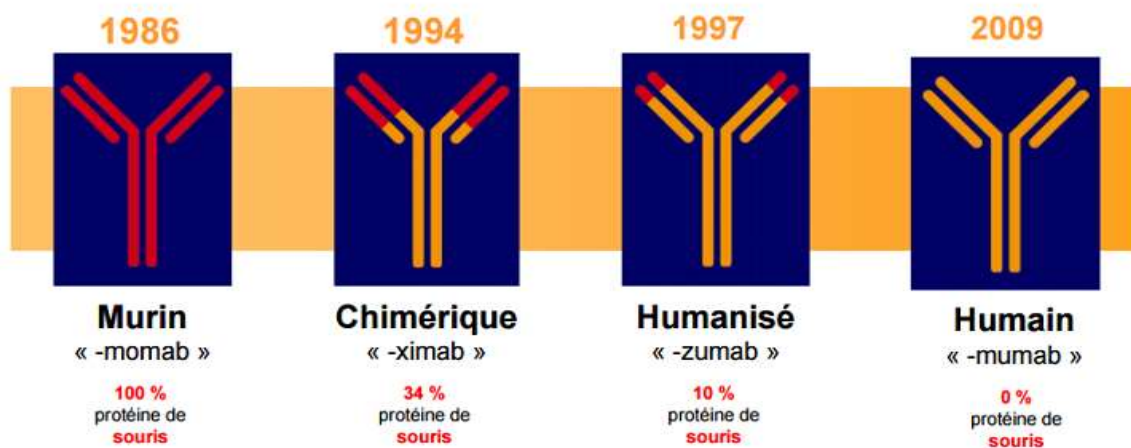


Figure 7 : Evolution des anticorps monoclonaux

3. Nomenclature des biothérapies :

Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de la biothérapie. On distingue ainsi les protéines de fusion (suffixe : -cept, pour récepteur) des anticorps monoclonaux ou monoclonal antibody (suffixe : -mab).

Les anticorps monoclonaux, en fonction de leur construction, sont chimériques (-ximab ils contiennent une partie de protéine animale comme l'Infliximab), humanisés partiellement (-zumab comme le Tocilizumab), humanisés complètement ou humains (-mumab comme l'Adalimumab).

4. Mécanisme d'action des biothérapies :

Leur mécanisme d'action repose sur leurs propriétés intrinsèques de fixation à la cible et/ou aux effecteurs moléculaires et cellulaires. Elles incluent principalement les molécules capables d'inhiber: les lymphocytes B, les molécules de la costimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T, les lymphocytes T, les lymphocytes B et T, le réseau cytokinique, le système du complément, et les chimiokines et les intégrines ou leurs récepteurs. (figure 8) [4]

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique actuellement sur le marché ont différents modes d'action, parfois non mutuellement exclusifs [3] :

- Neutralisation de l'action d'une molécule soluble pro inflammatoire comme le TNF alpha. La neutralisation du TNF alpha soluble est également obtenue avec la protéine de fusion Etanercept.
- Neutralisation d'un facteur soluble de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), afin de prévenir la néo-angiogenèse tumorale [bevacizumab].
- Inhibition de la migration cellulaire par blocage de l'adhérence cellulaire [natalizumab]

- Blocage par compétition de l'inhibition de l'activation de molécules de costimulation (abatacept).
- Blocage par compétition de récepteurs membranaires de facteurs de croissance comme le récepteur de l'epidermal growth factor (EGF-R) [cétuximab, panitumumab], ou le récepteur de haute affinité de l'interleukine-2 (IL-2) [daclizumab et basiliximab]. Il est à noter que le blocage de l'activation spontanée de l'un des récepteurs de l'EGF, sans ligand connu (HER2/Neu ou ErbB2), dont le gène est amplifié dans environ 20 % des tumeurs du sein, est obtenu avec un AcM [trastuzumab].
- Induction d'un programme de mort cellulaire, après fixation à une molécule membranaire [Rituximab].
- Activation de mécanismes effecteurs : fixation du C1q (premier composant de la voie classique du complément), conduisant à la lyse des cellules cibles (CDC ou complement dependent cytotoxicity) et/ou fixation aux RFcγ exprimés à la surface de cellules de l'immunité, conduisant également à une lyse des cellules cibles (ADCC ou antibody dependent cell cytotoxicity) ou à leur phagocytose. Chez l'homme, l'ADCC, la phagocytose et la CDC sont des fonctions effectrices exercées par les anticorps d'isotype IgG1 et IgG3. C'est pour cette raison que la plupart des anticorps sur le marché, qu'ils soient chimériques, humanisés ou humains sont des IgG1.

5. Classification des biothérapies :

Les différentes molécules de biothérapies disponibles peuvent être classées selon leur cible thérapeutique et leur mode d'action (Figures 8, 9)

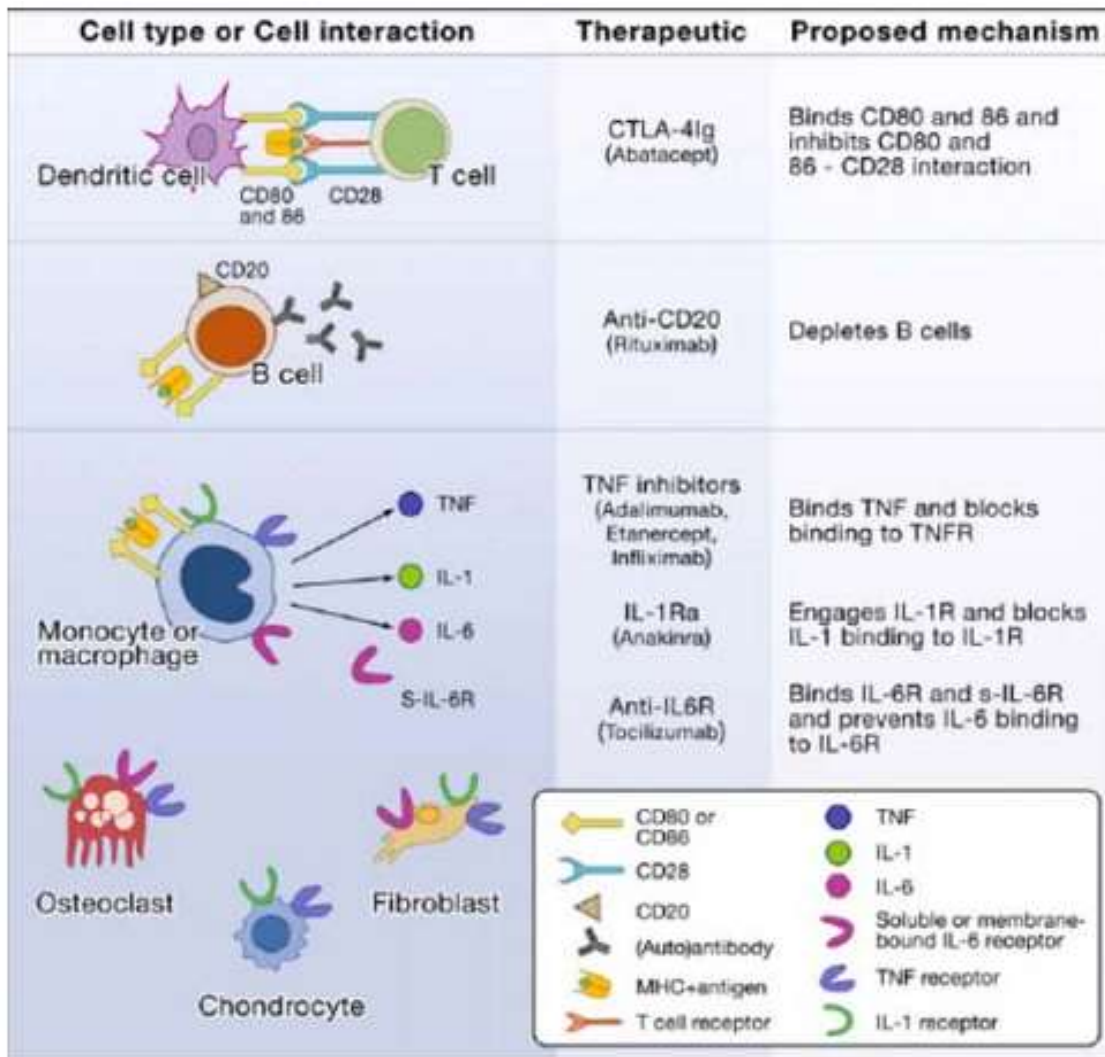


Figure 8 : La classification des biothérapies

5.1. Les inhibiteurs du lymphocyte B :

- Anticorps anti-CD20 : le Rituximab, qui agit par induction d'une mort cellulaire après fixation à une protéine membranaire : l'antigène CD20, qui est exprimé de manière spécifique par les lymphocytes B matures, entraînant ainsi une déplétion lymphocytaire B profonde. D'autres anticorps anti-CD20 sont en cours de développement comme l'ofatumumab et l'ocrelizumab.

- Anti CD22 : glycoprotéine exclusivement exprimée sur les LB matures, le CD22 jouerait un rôle dans le développement et la survie des LB. L'epratuzumab est une IgG1 monoclonale humanisée anti-CD22. [5]
- Inhibiteurs du système BlyS : Le belimumab. BlyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF. BlyS a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes. [4]

5.2. Les inhibiteurs de la costimulation :

- L'abatacept est un modulateur soluble de costimulation, entièrement d'origine humaine, qui cible de manière sélective le signal de costimulation CD80/CD86 :CD28 nécessaire à l'activation des lymphocytes T [6] [7].

5.3. Inhibiteurs globaux des lymphocytes B et T : les anticorps anti CD 52 :

- CD52 est une glycoprotéine de surface dont la fonction n'est pas clairement établie et qui est exprimée sur des populations cellulaires très diverses (lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes, macrophages, et granulocytes). L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52, qui entraîne une déplétion massive et prolongée des lymphocytes B et T du sang périphérique par activation du complément, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et apoptose des cellules cibles [5]

5.4. Les inhibiteurs du tumor necrosis factor alpha :

- Comme l'Infliximab, l'Adalimumab, le certolizumab et le golimumab , qui sont des anticorps monoclonaux, et l'Etanercept qui est une protéine de fusion utilisant le récepteur soluble de cette cytokine, dont l'effet thérapeutique correspond à la neutralisation de l'action du TNF-alpha, qui est une molécule soluble pro inflammatoire.[5]

5.5. Les inhibiteurs des interleukines :

- Les cytokines sont des protéines glycosylées permettant la communication entre les différents acteurs de la réponse immunitaire. Le terme d'interleukine (IL) fait référence au fait que ces cytokines sont principalement produites par les lymphocytes T. Parmi les anti- IL on compte : l'anakinra qui est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1, le Tocilizumab : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et le mepolizumab : anticorps monoclonal anti-IL5. [5]

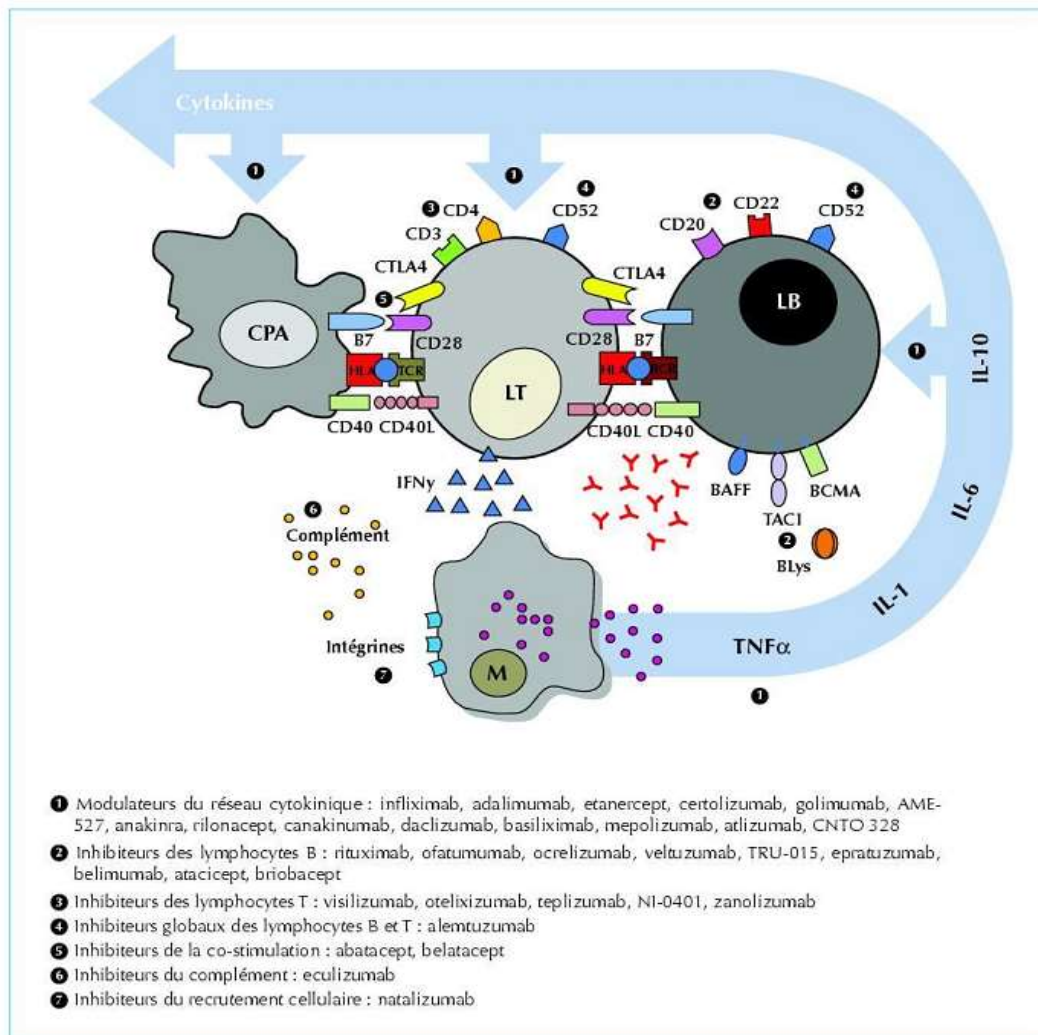


Figure 9 : Principales cibles des biothérapies immunologiques

II. Le rituximab :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B, induisant leur destruction sélective. Il s'agit du premier anticorps monoclonal à avoir eu l'autorisation de mise sur le marché pour une indication oncologique. Il est indiqué dans le traitement du lymphome non Hodgkinien depuis 1997. [10]

Depuis 2001, son efficacité a été étudiée dans le traitement de plusieurs pathologies auto-immunes. Notamment la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopénique immunologique, le lupus systémique et les vascularites associées aux anticorps anti cytoplasme de polynucléaire neutrophile [11].

1. Mécanismes d'action du Rituximab :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associés à une chaîne légère kappa. (Figure 10) Le fragment constant peut fixer le complément et entraîner une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

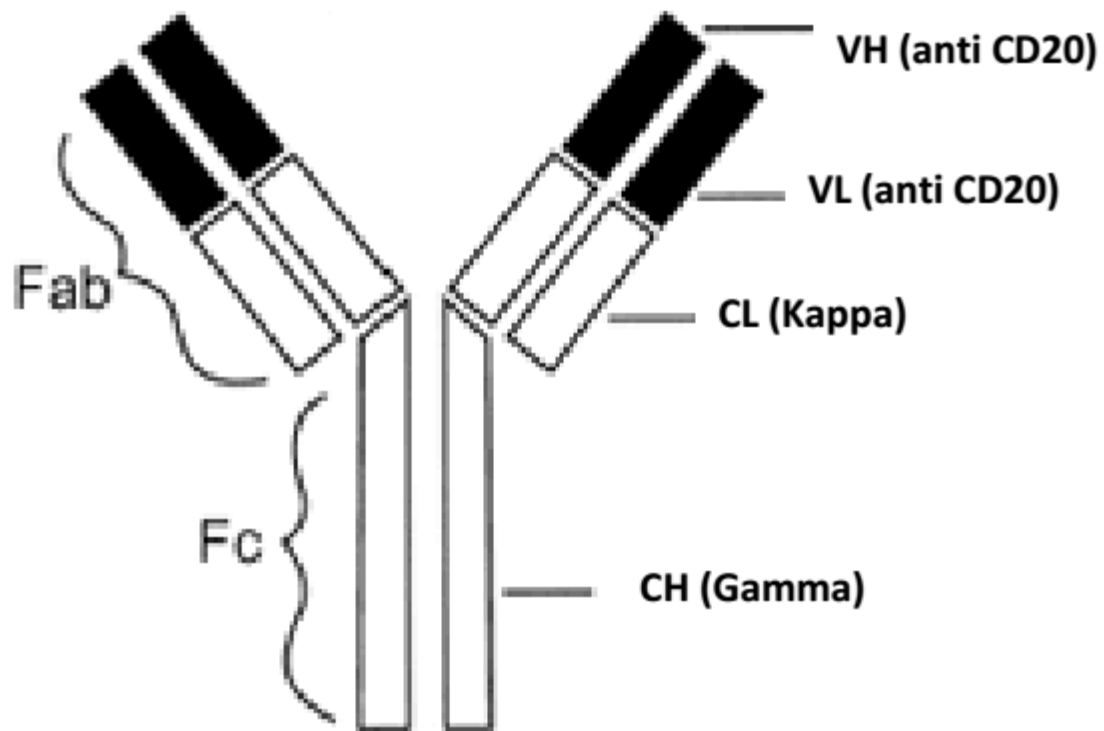


Figure 10 : Structure du Rituximab :

VH : Domaine variable de la chaîne lourde, VL : Domaine variable de la chaîne légère, CL : Domaine constant de la chaîne légère, CH : Domaine constant de la chaîne lourde

Le Rituximab détruit les lymphocytes B par trois mécanismes principaux [12], induisant ainsi une déplétion en Lc B, et diminuant la présentation des antigènes par les Lc B aux lymphocytes T.

1.1. L'apoptose :

Le Rituximab est capable d'induire l'apoptose. Cette apoptose ne semble pas dépendante de la voie du TNF et de la voie Fas/Fas L, mais plutôt de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase 3.

D'autres études ont démontré que le Rituximab était aussi capable de réduire l'expression d'autres molécules anti-apoptotiques (XIAP, Mcl-1) (figure 11).

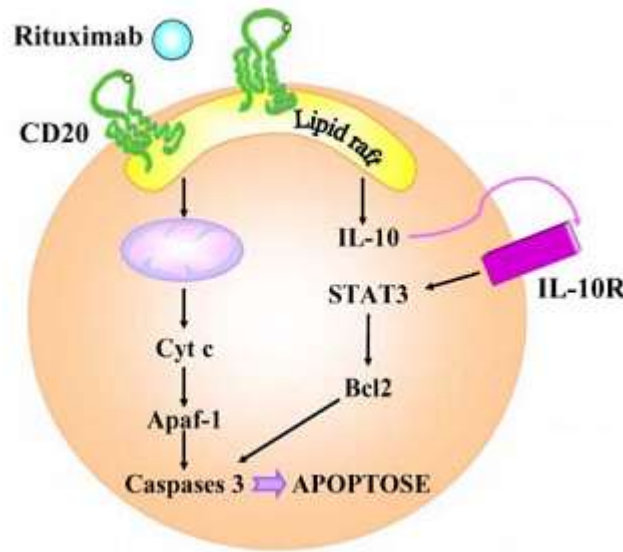


Figure 11 : Induction de l'apoptose par le Rituximab

1.2. La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC

La CDC permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de Rituximab. [12] La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR1 (complement receptor type 1), CD46 ou MCP (membrane cofactor protein), CD55 ou DAF (decay accelerating factor) et CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis). (Figure12)

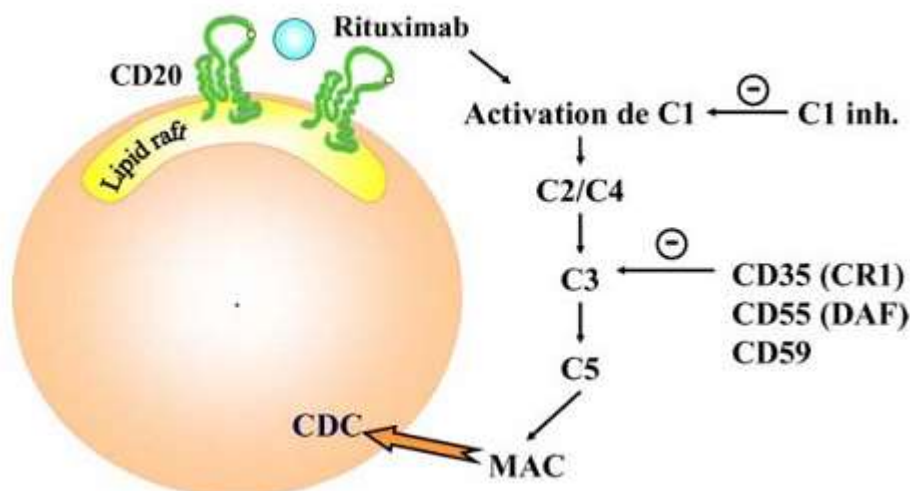


Figure12 : Induction d'une cytotoxicité dépendante du complément

1.3. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC :

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion Fc du Rituximab. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions Fc (Fcc-récepteur) dont il existe trois formes : des récepteurs activateurs de haute affinité (Fcc — RI ou CD64) et de faible affinité (Fcc-RIIIA ou CD16) et des récepteurs inhibiteurs (Fcc-RIIB ou CD32). (Figure 13)

D'autre part, la production de cytokines pro inflammatoires par les Lc B est réduite ce qui est à l'origine d'une réduction de la réaction inflammatoire qui peut accompagner une maladie auto-immune.

Enfin, le Rituximab peut modifier le répertoire des Lc B mémoires. Son administration induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. Sa demi-vie est estimée à 120 heures. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le Rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions [11].

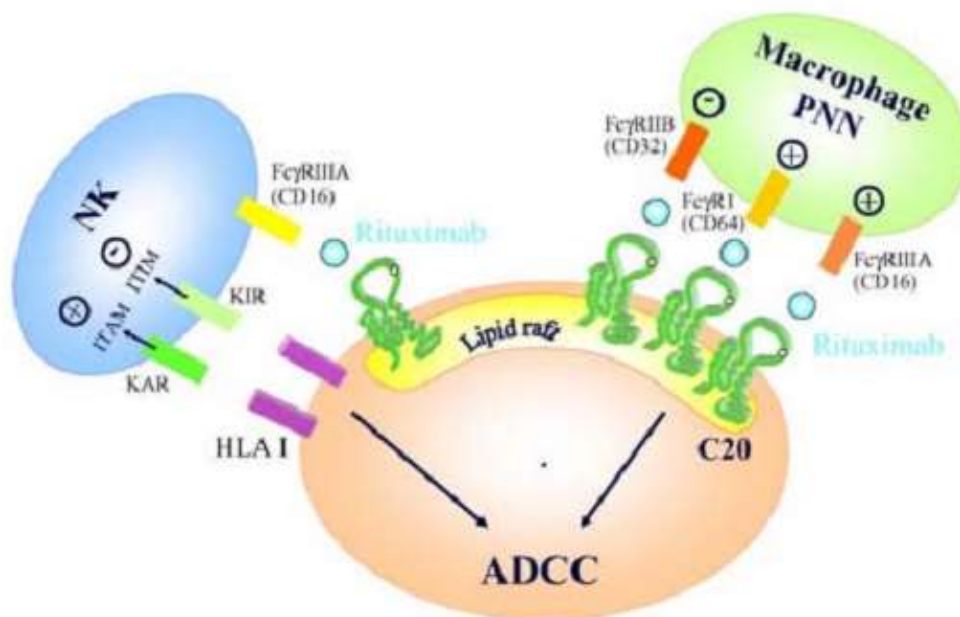


Figure 13 : Induction d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

2. Modalités de prescription :

Le Rituximab se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion intraveineuse. Il est disponible sous deux présentations : un flacon de 100mg et un autre de 500 mg.

Deux schémas d'administration par voie intraveineuse existent dans le cadre des maladies auto-immunes: sous la forme d'une perfusion de 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines consécutives et à la posologie de deux perfusions de 1000 mg à 15 jours d'intervalle, comme dans la PR pour laquelle une AMM a été obtenue avec cette posologie.

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux sont nécessaires avant toute perfusion, afin d'éliminer les contre-indications au traitement. Concernant la vaccination, les vaccins vivants sont proscrits et il est nécessaire, si possible, de compléter les vaccinations 1 mois avant de débiter le Rituximab.

Une prémédication accompagne systématiquement la prescription de Rituximab. Il s'agit d'une injection de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant l'injection de Rituximab. S'y associe le plus souvent du paracétamol et un antihistaminique également par voie intraveineuse. Dans l'avenir proche, il sera très certainement possible d'utiliser la forme sous cutanée du Rituximab, actuellement développée dans le traitement du lymphome folliculaire.

3. Tolérance du Rituximab :

Globalement, la tolérance du Rituximab est bonne, comme le confirme la très large expérience dans les hémopathies lymphoïde de phénotype B avec plus de 300 000 patients traités [12] .Le nombre d'effets secondaires rapporté est faible. Des réactions mineures sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier lors de la première administration (hypertension artérielle, fièvre, frissons, nausées, rash

cutané ou irritation laryngée) avec une prévalence de l'ordre de 25 % [14].

La prémédication par corticoïdes permet de réduire la fréquence de ces événements. Les équivalents de maladie sérique avec développement d'Ac anti-chimériques sont rares, surtout observés au cours du LEAD [15] et du syndrome de Gougerot-Sjögren [16] et rapidement contrôlés par les corticoïdes.

Un traitement immunosuppresseur associé avant ou après le traitement par Rituximab favorise la survenue d'infections opportunistes. En revanche, il n'est pas rapporté de risque majoré de survenue de tuberculose.[12]

Les patients doivent être informés des effets potentiels du Rituximab sur l'immunité :

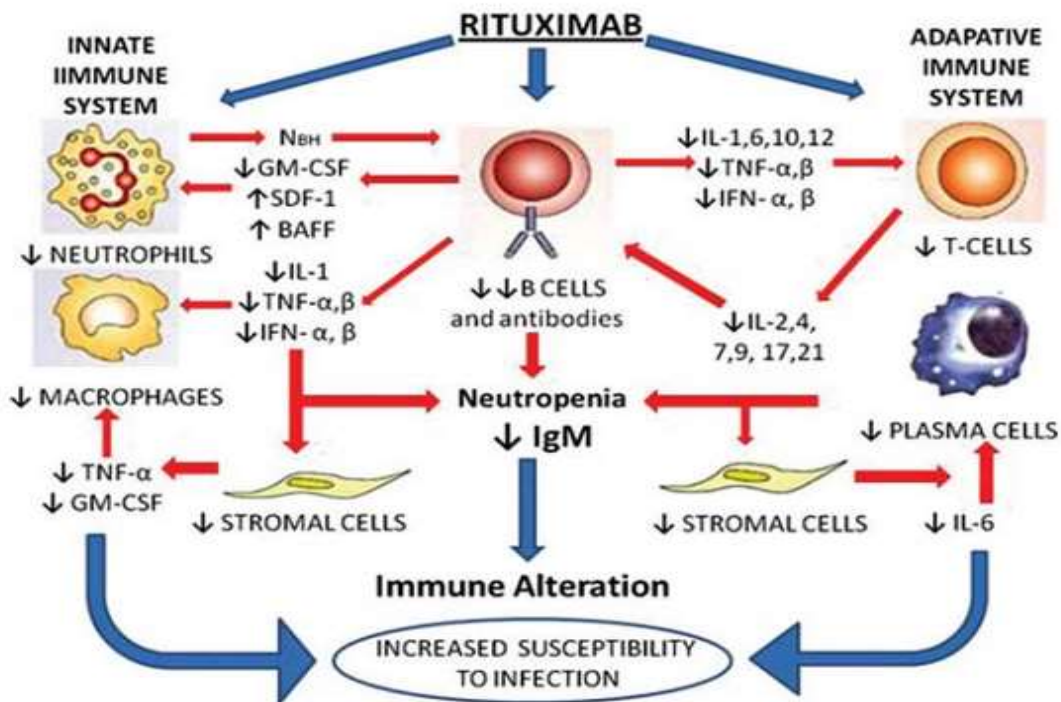
- Une réponse réduite aux vaccinations
- Un risque d'augmentation du taux d'infections majoré par la prise d'un traitement immunosuppresseur avant ou après le traitement par Rituximab
- Une réactivation d'infections incluant l'hépatite B
- L'apparition d'une neutropénie et d'une hypogammaglobulinémie [17].

Des cas de réactivation d'hépatite B chronique, et de réactivation de virus JC (une leuco-encéphalopathie multifocale progressive) ont été décrits chez l'adulte sous rituximab

En dehors des réactions en cours de perfusion, les principaux effets secondaires sont les infections des voies respiratoires, les infections virales à herpès simplex virus (HSV) et virus varicelle zona (VZV) et les candidoses.

Concernant la vaccination, les vaccins vivants sont proscrits et il est nécessaire, si possible, de compléter les vaccinations 1 mois avant de débiter le Rituximab.

Quant aux néoplasies secondaires au Rituximab, Le faible recul concernant cette molécule, empêche de statuer sur ce risque.



S. Shetty & A. R. Ahmed Autoimmunity, 2013; 46(8): 487-496

Figure 14 : Effets du Rituximab sur l'immunité

IL: Interleukin; TNF: Tumor Necrosis Factor; GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor; IgM: Immunoglobulin M; INF: Interferon; SDF: Stromal Cell Derived Factor; BAFF: B-cell Activating Factor.

Dans la revue de Shetty et al., cinq décès étaient liés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Cette exceptionnelle infection, liée au JC virus, survient en contexte de lourde immunodépression et préférentiellement au cours du lupus systémique. La deuxième cause de mortalité était d'origine cardiovasculaire (15,8 %) [17].

Dans une autre série récente, T. Hans-Peter et al. ont colligés 370 patients suivis pour des maladies auto-immunes différentes, chez qui un traitement par Rituximab a été initié [18].

Le taux d'infections sévères était de 5.3 par 100 patient-année. Un décès a été observé chez 11 patients soit 3% de l'échantillon étudié. La cause du décès était dominée par les infections survenues chez sept patients.

Au Maroc, une étude rétrospective étalée sur 6 ans dans deux centres universitaires (l'Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne) avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance des biothérapies utilisées au cours de la PR. Cette étude incluait 63 patients atteints de PR et recevant une biothérapie. Sous Rituximab, des effets secondaires ont été notés après la première cure. Il s'agissait de 5 réactions (10%) immuno-allergiques toutes apparues immédiatement après la première perfusion, et 15 infections (30%) après un délai moyen de 8 mois. Une seule réaction liée à la perfusion était sévère (palpitations et urticaire généralisé). L'incidence des infections sévères était de 5.2/100 patient années. Quatre malades ayant une primo-infection tuberculeuse latente, ont reçu une chimioprophylaxie. Aucune tuberculose active n'a été constatée. [79]

Dans notre série, aucun décès n'est survenu chez les 3 patients traités par Rituximab. Le seul effet secondaire observé était un pic hypertensif en cours de perfusion, survenu chez une patiente connue hypertendue.

4. Efficacité du Rituximab dans les maladies auto-immunes :

Le LB étant un acteur clé des maladies auto-immunes ; l'évaluation du Rituximab est justifiée au cours de ces dernières. Des études, de plus en plus nombreuses se sont intéressées à ce nouvel aspect thérapeutique [12].

Le Rituximab a une efficacité démontrée dans la PR et les vascularites ANCA-positives. En revanche, malgré les espoirs importants placés dans cette approche thérapeutique, ce médicament n'a pas d'efficacité démontrée dans le LES ou le syndrome de Sjögren. Dans la plupart des pathologies auto-immunes, l'efficacité du

Rituximab reste à démontrer et des études prospectives randomisées sont nécessaires pour documenter son efficacité [11].

Dans la série de Hans–Peter, le Rituximab était efficace chez 86.68 % des patients, et seulement 13.3 % étaient non répondeurs.

Une étude cohorte rétrospective faite au service de médecine interne au CHU Fès , sur une durée de quatre ans, allant depuis janvier 2012 jusqu'à décembre 2015 avait pour objectif d'analyser l'efficacité du rituximab à long terme .Cette étude incluait 67 cas de thrombopénie immunologique, dont 30 patients ont évolué vers la chronicité. Devant la non-réponse à la corticothérapie, le rituximab était utilisé en deuxième ligne thérapeutique chez 19 patients (28,4 %), et en troisième ligne chez un patient après échec de la splénectomie. Une bonne réponse au rituximab est observée chez 42 % des patients, cette réponse thérapeutique était durable et entretenue chez 30 % des patients et malheureusement, une rechute précoce était notée chez 2 patients (10 %). [80]

Dans une autre étude faite au service de médecine interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech étalée sur 8 ans, portant sur 34 dossiers de patients traités par biothérapies : douze patients étaient en rémission, trois ont rechuté, il s'agissait d'un cas de purpura thrombopénique immunologique, un cas d'atteinte respiratoire au cours d'un syndrome de Sjögren et un cas d'atteinte cutanée sévère au cours d'un lupus systémique. Deux patients présentant une néphropathie lupique n'ont pas répondu au traitement.

Quant à notre série, un seul patient était en rémission, deux ont rechuté, il s'agissait de de trois cas de purpura thrombopénique immunologique.

5. Utilisation du Rituximab chez la femme enceinte :

Le Rituximab ne doit pas être administré à la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par Rituximab et pendant 12 mois après son arrêt.

III. Les anti-TNF alpha :

Dans le courant des années quatre-vingt-dix débute le développement des médicaments anti-TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn. Trois biothérapies anti-TNF alpha sont disponibles sur le marché (Figure 15), il s'agit de :

- Deux anticorps monoclonaux, l'Infliximab : anticorps monoclonal chimérique (domaines variables murins, constants humains) et l'Adalimumab : anticorps monoclonal complètement humanisé.
- Une protéine de fusion : molécule hybride composée du récepteur de basse affinité au TNF (TNF-R2) couplé au fragment Fc d'une IgG humaine : l'Etanercept [20].

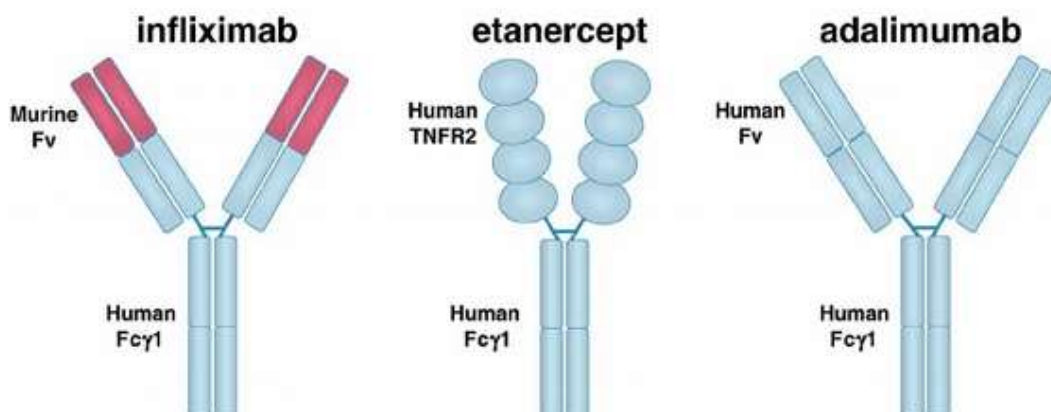


Figure 15 : Schéma simplifié de la structure des 3 anti-TNF alpha

1. Biologie du TNF alpha :

1.1. Structure :

Le TNF alpha est exprimé sous la forme d'une protéine membranaire de 233 acides aminés (26 kDa), qui peut être clivée par une métalloprotéinase membranaire de la famille des adamalysines (TACE). Celle-ci s'oligomérisse en trimères pour constituer la forme circulante du TNF alpha. Ces deux formes, soluble et membranaire, agissent en se fixant sur leurs récepteurs : le tumor necrosis factor receptor type 1 (TNFR1) et le TNFR2 [21]

Ces deux récepteurs sont exprimés par tous les types cellulaires, à l'exception des érythrocytes. Le TNFR1 est le plus répandu, alors que le TNFR2 est présent en quantité plus importante sur les cellules endothéliales et les cellules d'origine hématopoïétique. Il existe également des formes solubles des TNFR1 et 2 qui jouent le rôle d'inhibiteurs naturels du TNFalpha, mais lui servent aussi de transporteur.

Le TNF alpha membranaire (mTNF α) peut lier directement les TNFR1 et 2, sans action de la TACE sur son domaine extra membranaire. Il a une affinité supérieure pour le TNFR2, alors que TNF alpha soluble (sTNF α) lie préférentiellement le TNFR1.

1.2. Origine et synthèse :

Le TNF alpha est codé par un gène situé sur le chromosome 6, il est principalement produit par les monocytes et macrophages. La quantité de TNF alpha synthétisée dépend de l'état d'activation de la cellule (notamment pour les macrophages et les lymphocytes), du type cellulaire, et du stimulus impliqué.

Les facteurs induisant la synthèse de TNF alpha sont principalement d'origine infectieuse et immunologique (interleukine IL-1, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), fragment Fc des immunoglobulines, ligand du CD40). D'autres mécanismes peuvent induire la synthèse de TNF alpha, comme la vitamine D, les microcristaux, ou la radiothérapie.

1.3. Actions du TNF alpha :

Le TNF alpha existe sous deux formes, l'une transmembranaire qui agit localement lors de contact cellulaire (action juxtacrine), et une forme soluble qui agit dans l'environnement local (action paracrine) ou à distance (action endocrine), après sa libération dans la circulation. Les deux formes interagissant avec la forme membranaire ou soluble des récepteurs (TNFR). [22].

Le TNF alpha agit en se liant à ses récepteurs (TNFR1 et TNFR2), qui ont des fonctions et des voies de signalisation différentes. L'activation des TNFR1 et TNFR2 induit le recrutement intracellulaire de différentes protéines qui activent les voies de NFkB et des MAP-kinases conduisant à la transcription de nombreux gènes : cytokines, dont le TNF alpha lui-même, molécules d'adhésion et facteurs de croissance. (Figure 16).

Par l'intermédiaire du TNFR1, le TNF alpha induit également l'apoptose à travers la voie des caspases (caspase 8, caspase 3). Une autre façon de provoquer la mort cellulaire consiste en l'induction d'une nécrose cellulaire, indépendante de la voie des caspases. [23].

1.4. Rôle physiologique du TNF alpha :

Le TNF alpha intervient dans la défense de l'organisme, en particulier contre les agressions microbiennes. Cette action se traduit par de la fièvre, la synthèse des protéines de l'inflammation par le foie, le recrutement des cellules dans les sites inflammatoires, l'activation des monocytes/macrophages, la synthèse de molécules responsables de la défense immédiate (NO, espèces actives de l'oxygène, métalloprotéinases) dans les tissus, l'apoptose des cellules infectées, l'amplification de la réponse anti-infectieuse par la synthèse de cytokines, l'activation des Lc T et des Lc B.

Ainsi, le TNF alpha est un acteur clé de la défense contre les infections à germes intracellulaires, comme la tuberculose, et intervient dans la formation des granulomes.

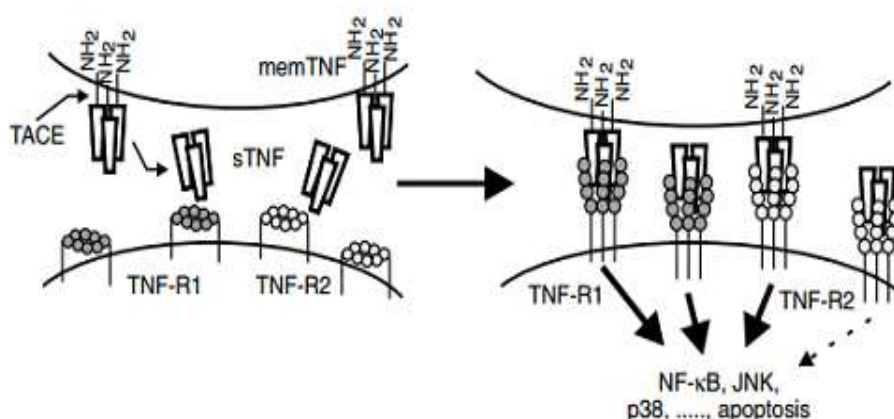


Figure 16 : Fixation du TNF α sur ses récepteurs et activation des voies de signalisation :

1.5. Rôle pathologique du TNF alpha :

Les mécanismes induits par la liaison du TNF alpha à ses récepteurs cellulaires peuvent être exacerbés et contribuer à des processus délétères. Des concentrations circulantes élevées de TNF alpha en réponse à une affection aiguë sont associées à des phénomènes de choc : libération d'hormones cataboliques, détresse respiratoire, nécrose intestinale, nécrose rénale tubulaire aiguë, hémorragie surrénalienne, coagulation intra vasculaire disséminée, ou encore hyperthermie. Les lésions tissulaires qui en résultent peuvent être irréversibles. L'exemple-type est le choc septique, où l'action du TNF alpha contribue à la défaillance multi viscérale.

Dans le cadre d'une exposition chronique à des doses modérées, il induit une perte de poids, de l'anorexie, un catabolisme protéique, une déplétion des réserves lipidiques, une hépato splénomégalie, une résistance à l'insuline, favorise la croissance des métastases, la synthèse de protéines de la phase aiguë, l'activation endothéliale. Quand sa production est dérégulée, le TNF alpha est impliqué par ces actions dans la pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires chroniques [24]

2. Actions des anti-TNF alpha :

Les anti-TNF alpha agissent selon plusieurs mécanismes (Figure 17). Des données actuelles suggèrent que les anti-TNF alpha ont une double fonction et peuvent agir comme antagonistes en bloquant les interactions du mTNF α avec les récepteurs TNFR1 / 2, ou comme des agonistes en initiant la signalisation inverse, conduisant à l'apoptose, à l'activation des cellules ou à la suppression de cytokine.

Les antagonistes du TNF alpha peuvent également avoir un double rôle en bloquant ou en induisant l'apoptose médiée par le TNF alpha. Donnant lieu à une rapide réduction de la cellularité au niveau du site de l'inflammation [25].

La caractéristique commune des anti-TNF alpha approuvée est leur capacité à réduire la cellularité du tissu inflammé dans une variété de maladies.

3. Modalités de prescription des anti-TNF alpha :

- L'Infliximab est administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures. Le traitement d'attaque consiste en la réalisation d'une première perfusion, les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est nécessaire.
- Le mode d'administration de l'Adalimumab est simple : une injection sous-cutanée de 40 mg toutes les deux semaines. La demi-vie est d'environ 8 jours.
- L'Etanercept s'administre par voie sous-cutanée à une posologie de 25 mg deux fois par semaine. Des réactions cutanées s'observent dans 20 à 40% des cas sur les lieux d'injection en début de traitement mais disparaissent progressivement.

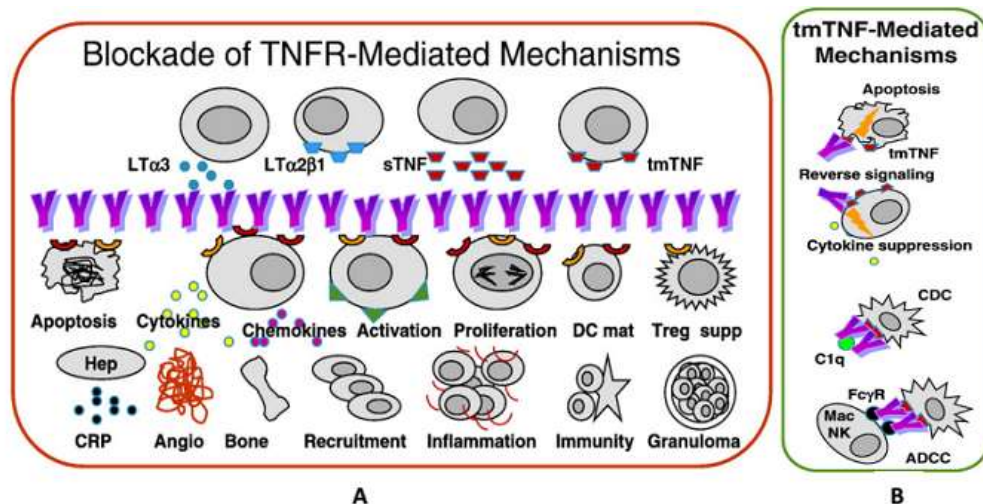


Figure 17 : Mécanismes d'action des anti-TNF alpha :

A : Mécanisme d'action primaire résultant du blocage direct des effets biologiques médiés par les TNFR.

B : liaison des anti-TNF alpha au tmTNF : induction d'une signalisation inverse, ou d'une cytotoxicité via la CDC ou l'ADCC

4. Surveillance du traitement par anti-TNF alpha :

4.1. Avant la mise en route du traitement :

Le plus important est la recherche d'une tuberculose latente par l'interrogatoire, la radiographie thoracique et l'IDR à la tuberculine. Des antécédents fréquents d'infection bactérienne ne sont pas une contre-indication absolue mais imposent une vigilance. Il est également important de chercher des infections virales hépatites B et C, VIH. Actuellement, un antécédent de sclérose en plaques est considéré comme une contre-indication, surtout pour la mise sous Etanercept.

4.2. Sous traitement :

La surveillance est avant tout clinique. Sur le plan des examens complémentaires, le seul utile est la numération tous les mois en début de traitement, puis tous les deux mois. En effet, quelques rares cas de pancytopénie et/ou de neutropénie ont été décrits avec l'un et l'autre des médicaments. Aucun autre examen complémentaire n'est indispensable. En particulier, il est inutile de rechercher l'apparition d'anticorps antinucléaires, qui n'aura aucune conséquence thérapeutique [28].

5. Tolérance des anti-TNF alpha:

5.1. Les réactions à l'injection :

a. Infliximab :

Dans les deux grands essais cliniques ayant évalué l'Infliximab ATTRACT dans la PR [26] et ACCENT I dans la maladie de Crohn [27], environ 25 % des patients ont présenté au moins une fois une réaction d'intolérance à la perfusion intraveineuse.

Cependant, seulement 3 à 6 % des perfusions se compliquaient de réactions d'intolérance. Celles-ci étaient le plus souvent mineures : éruption cutanée, fièvre.

Les réactions graves : érythrodermie, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension, n'étaient présentes que dans 0,3 à 1 % des patients. Il est intéressant de constater que les réactions d'intolérance sont deux fois plus fréquentes dans l'étude ACCENT I qui n'utilisait un immunosuppresseur associé que chez un quart des malades environ par rapport à l'étude ATTRACT où le méthotrexate était systématiquement administré en association à l'Infliximab.

L'élément nouveau apporté par l'étude ACCENT I est la liaison entre ces réactions d'intolérance et la présence d'anticorps anti-Infliximab (ATI) : des réactions d'intolérance apparaissent après 17 % des perfusions chez les patients ayant des ATI, alors qu'elles ne se développent qu'après 8 % des perfusions chez des patients n'ayant

pas d'ATI. La comparaison des études ATTRACT et ACCENT I démontre qu'un traitement immunosuppresseur associé à l'Infliximab diminue la fréquence d'apparition des ATI.

Au total, les réactions d'intolérance sont plus fréquentes en présence d'ATI, lesquelles apparaissent plus souvent en l'absence de traitement immunosuppresseur associé [28].

Une étude a été faite de manière prospective pour accueillir les événements indésirables présentés par des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin qui recevaient des perfusions d'infliximab parmi les Soixante-trois patients atteints , Deux patients ont présenté des réactions aiguës sévères à la perfusion : un lupus cutané et un choc anaphylactique. Nous avons également observé une réaction retardée sévère après la première perfusion d'infliximab à type d'acné généralisée. Ces trois réactions ont conduit à l'arrêt de l'infliximab. [81]

Dans notre série, Trois patients avaient reçu l'Infliximab. Des réactions à la perfusion ont été observées chez une patiente. Il s'agissait d'une éruption cutanée (urticaire), d'évolution favorable. C'était un cas de spondylarthrite ankylosante.

b. Etanercept :

La rougeur cutanée est fréquente après l'injection SC : 20 à 40 % des cas [29]. Cependant, ces réactions cutanées sont toujours bénignes, et sont le plus souvent présentes uniquement au début du traitement.

Dans une étude rétrospective, portant sur 45 patients ayant une SpA et recevant un anti-TNF alpha, menée dans deux centres hospitaliers universitaires de Marrakech (Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne) sur une période de 8 ans : 16 malades avaient reçu l'ETC avec une bonne tolérance. [82]

Concernant l'étude faite au service de médecine interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech aucun des deux patients traités par Etanercept n'a présenté d'effets secondaires

Dans notre série, aucun des 4 patients traités par Etanercept n'a présenté d'effets secondaires.

c. Adalimumab :

L'apparition d'anticorps bloquants est rare (1 -12 %) et n'est pas corrélée à la fréquence des autres réactions secondaires ni responsable d'une baisse d'efficacité. Sont également rares l'induction de réactions d'hypersensibilité au point d'injection (6-15 %) ou systémique telle qu'une urticaire [30].

dans la série des 45 patients ayant une SPA menée dans les deux centres hospitaliers universitaires de Marrakech (Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne) 5 malades avaient reçu l'ADA sans effets indésirables

Nos données ne retrouvent pas d'effets secondaires parmi les 6 patients sous Adalimumab.

5.2. Les infections :

Aucune augmentation statistiquement significative des infections bactériennes, qu'elles soient bénignes ou graves, n'a été observée sous anti-TNF alpha. Il faut cependant noter une augmentation non significative des infections des voies aériennes supérieures [28].

La tuberculose constitue actuellement le risque principal du traitement par anti-TNF alpha. Il est établi qu'il existe une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par Infliximab. Depuis l'article du New England Journal of Medicine de Septembre 2001 qui avait décrit 70 cas [31]. Ces tuberculoses sont caractérisées par une grande fréquence des formes extra pulmonaires (55 % des cas)

ainsi qu'une rapidité d'apparition après la mise en route du traitement par Infliximab (figure 18) (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières perfusions) [28].

Dans une étude rétrospective, portant sur 45 patients ayant une SpA et recevant un anti-TNF alpha, menée dans deux centres hospitaliers universitaires de Marrakech (Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne) sur une période de 8 ans : parmi les 24 cas traités par infliximab 2 patients avaient présenté une tuberculose pulmonaire TPM+. Ces 2 cas de tuberculose pulmonaire notés étaient survenus chez des patients dont le test tuberculinique était négatif au bilan préthérapeutique.

Dans notre série, un cas de pleuro-péricardite tuberculeuse sous Infliximab s'est déclaré à la 3^{ème} perfusion, 6 semaines après le début du traitement. Rejoignant ainsi les caractéristiques des tuberculoses sous Infliximab rapportées dans la littérature.

Le risque de tuberculose apparaît aussi augmenté avec l'Adalimumab et l'Etanercept. Toutefois, le risque est 3 à 4 fois supérieur sous Infliximab et Adalimumab qui sont tous deux des anticorps monoclonaux, que sous Etanercept [32]. Cette différence de risque résulte d'un effet différent sur les monocytes macrophages, les premiers entraînant une lyse complément dépendante de ceux-ci après fixation sur le TNF, et le troisième n'ayant pas cet effet [28].

Ce risque de tuberculose a amené l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à établir en 2002 des recommandations concernant la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha, ces recommandations ont été actualisées en 2005 et sont représentées dans l'annexe 3 [123].

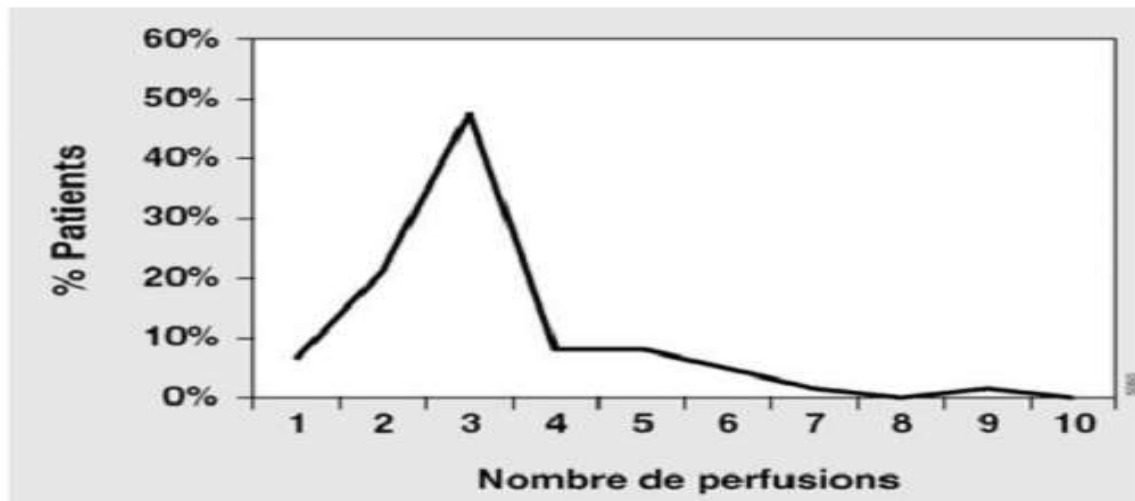


Figure 18 : Cinétique d'apparition des tuberculoses sous Infliximab

5.3. Manifestations auto-immunes :

Dix à quinze pour cent des patients développent des anticorps antinucléaires et/ou des anticorps anti-ADN. Quelques cas de syndrome lupique toujours réversible à l'arrêt du traitement ont été décrits. De manière générale, le lupus induit semble être une complication rare des traitements par anti-TNF alpha. La plupart des patients ne manifestent que des signes cutanés [33].

Une interprétation possible de ces faits est la suivante : l'inhibition du TNF alpha entraîne une diminution des cytokines de type TH1 : IL-2 et IFN-gamma, ce qui favoriserait une augmentation des cytokines de type TH2 : IL-4 et IL-10, jouant un rôle dans le lupus et la sécrétion des anticorps anti-ADN double brin. Ceci souligne bien la prudence qu'il convient d'avoir quand on modifie le système cytokinique. Compte tenu du fait que ces réactions sont purement biologiques et qu'elles apparaissent quelle que soit la pathologie concernée, la présence d'anticorps anti-nucléaires (observée dans 20 à 40 % des cas de PR) n'est pas une contre-indication à la mise sous anti-TNF-alpha [28].

5.4. Les épisodes de démyélinisation :

Les inhibiteurs du TNF alpha ont d'abord représenté un espoir dans le traitement de la sclérose en plaques. Ainsi, un récepteur soluble de type I (p55) du TNF, le lénercept, a été essayé dans la sclérose en plaques humaine. L'essai a été arrêté car les malades sous lénercept avaient un déficit neurologique aggravé par rapport à ceux sous placebo.

Le développement des inhibiteurs du TNF-alpha comme traitement de la sclérose en plaques a donc été arrêté. Avec l'Infliximab, quelques cas d'exacerbation de sclérose en plaques (une dizaine) ont été décrits. Une méningite aseptique a également été rapportée. Des observations de démyélinisation semblent plus fréquentes avec l'Etanercept : 17 cas rapportés [33].

Aujourd'hui, on considère qu'un antécédent de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central est une contre-indication à l'utilisation des antiTNF-alpha.

5.5. Risque de néoplasie :

A ce jour, il n'y a aucune augmentation de l'incidence des cancers, et en particulier des lymphomes, dans les études cliniques évaluant l'utilisation d'anti TNF alpha [28]. Cependant, des études à long terme sont indispensables pour conclure de manière définitive.

6. Efficacité des anti-TNF alpha :

6.1. Dans la maladie de Behçet :

Dans une étude multicentrique japonaise, Takeuchi et al. ont évalué 164 patients présentant une maladie de Behçet avec uvéite réfractaire, traités par Infliximab. Le traitement permettait une baisse du nombre de poussées et une amélioration de 55 % de l'acuité visuelle[35].

Perra D. et al. ont utilisé l'Adalimumab avec succès chez huit patients présentant un oculo-Behçet réfractaire [36].

Dans une revue de la littérature, Arida A. et al. rapportaient l'efficacité de l'Etanercept, l'Adalimumab et l'Infliximab dans le traitement de la maladie de Behçet réfractaire [37].

En 2014, des recommandations d'experts ont été publiées et préconisaient l'Infliximab et l'Adalimumab en traitement de première ligne dans l'oculo-Behçet [38 ; 39].

Une étude avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab dans le traitement de l'uvéite réfractaire liée à la MB .Il s'agissait d'une étude prospective colligant six patients porteurs de MB. Sous IFX l'acuité visuelle a été nettement améliorée dans 2/3 des cas, stationnaire dans le reste des cas. 2/3 des patients rechuteurs sous corticoïdes ont vu leur maladie au moins stabilisée et sans rechutes. Le traitement par infliximab a permis l'arrêt des corticoïdes dans 1/3 des cas et d'en réduire la dose journalière dans 1/3 des cas. En conclusion, L'Infliximab a été efficace réduisant considérablement le nombre de rechutes oculaires et permettant une réduction de la dose de corticostéroïdes avec une bonne tolérance.

Dans notre série, trois patients présentant une MB, ont été mis sous Infliximab. Le traitement était efficace chez les trois.

6.2. Dans la spondylarthrite ankylosante :

Trois larges études pivots ont évalué l'impact de l'Etanercept, de l'Infliximab et de l'Adalimumab chez des malades atteints de spondylarthrite ankylosante avérée (évaluant en moyenne depuis une dizaine d'années, active (en règle BASDAI > 4) et n'ayant pas d'ankylose complète du rachis [40]. Les trois molécules ont montré leur capacité à contrôler très rapidement, en l'espace de deux semaines, les signes et symptômes de la maladie. Avec une amélioration significative de l'atteinte axiale et articulaire périphérique, de la fonction mesurée par l'indice BASFI ainsi que de la fatigue et de la qualité de vie.

Une étude marocaine a été réalisée dans deux centres universitaires à Marrakech (services de rhumatologie de l'Hôpital Ibn Tofail et de l'Hôpital Militaire Avicenne) avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance des agents anti-TNF utilisés au cours du traitement des SpA. Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 8 ans. 45 patients étaient inclus dans l'étude. 24 malades avaient reçu l'Infliximab, 16 l'Etanercept et 5 l'Adalimumab. Tous les paramètres ont diminué significativement à 6 mois et à 12 mois. L'efficacité est restée maintenue de façon croissante; elle s'est traduite par la poursuite de l'amélioration significative de l'EVA, du BASDAI, de la VS moyenne, de la CRP moyenne et du BASFI moyen. Le taux de réponse dans cette étude avait également augmenté de 55.5% à 6 mois à 71.7% à 12 mois.

Selon Huang et al [84] Le taux de réponse sous ADA est de 67,2% et 50% selon Van der Heijde et al [83] Pour l'Etanercept, Gorman et al ont rapporté un taux de réponse de 80% [85]

Concernant notre étude l'Etanercept était utilisé chez trois patients porteurs de spondylarthrite axiale et périphérique avec atteinte oculaire dans un cas. L'évolution était marquée par l'efficacité chez deux malades et la résistance au traitement chez le troisième cas.

L'Adalimumab a été utilisé avec succès chez 5 patients, une résistance au traitement a été observée chez un seul cas.

7. Anti-TNF alpha et grossesse :

Cent trente-trois cas de grossesse ont été rapportés sous Infliximab [46]. Parmi les 65 malades pour lesquelles l'information était disponible, 42 grossesses (65 %) ont été menées à terme sans problème, 14 malades (22 %) ont eu une interruption volontaire de grossesse et 11 avortements (17 %) ont été observés. Ces chiffres étaient comparables à ceux d'une population contrôle.

En pratique, la survenue d'une grossesse sous Infliximab n'est pas une indication formelle d'avortement thérapeutique. Le principe de précaution motive un arrêt de l'anti-TNFalpha 5 à 6 mois avant la conception. Cela dit, les grossesses menées sous anti-TNF-alpha et notamment avec l'Infliximab semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans antiTNF-alpha ; le recul reste faible [46].

IV. Le Tocilizumab :

1. Production et rôles de l'interleukine 6 :

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui peut être produite par de très nombreux types cellulaires (monocytes/macrophages, lymphocytes T, lymphocytes B, neutrophiles, etc. . .), après stimulation par d'autres cytokines, dont le TNF alpha et l'IL-1. Sa production survient en réponse aux agressions les plus diverses : infection virale, traumatisme mécanique, thermique, lumineux, mettant en jeu les cellules présentes au site de cette agression (peau, endothélium vasculaire, tissu de soutien, cartilage ...); infection bactérienne, mettant en jeu la première ligne des défenses non spécifiques (cellules de la lignée monocytaire) ; agression mettant en jeu une réponse immunitaire T spécifique (lymphocytes T activés). L'IL-6 module la différenciation des lymphocytes B et la production d'anticorps, ainsi que la génération des lymphocytes T cytotoxiques et la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes [3].

Elle exerce ses actions en se fixant à ses récepteurs. Le premier est un récepteur transmembranaire (IL-6R) composé d'une chaîne U (spécificité) associée à deux chaînes gp130. Après avoir fixé l'IL-6, une cascade de réactions est déclenchée, aboutissant à l'activation de la voie des Janus kinases (JAK) et des Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) (Figure 19).

Des formes solubles ont été mises en évidence pour la majorité des récepteurs de cytokine. Elles résultent soit d'un clivage protéolytique des formes membranaires, soit d'épissage alternatif des ARNm. Elles conservent la capacité de se lier spécifiquement à leur cytokine, avec cependant une affinité légèrement inférieure à celle de la forme membranaire. Il n'y a pas de consensus général sur leur rôle

physiologique, deux hypothèses sont avancées : fonction antagoniste du récepteur : empêche la cytokine de se fixer sur le récepteur membranaire et un rôle « carrier », protecteur : protège la cytokine d'une dégradation protéolytique. En se combinant à son ligand, le récepteur soluble de l'IL-6 (sIL-6R) peut induire un signal à toutes cellules exprimant des gp130 membranaires. Il peut également avoir un rôle antagoniste et entrer en compétition avec le récepteur membranaire [47] (Figure 20).

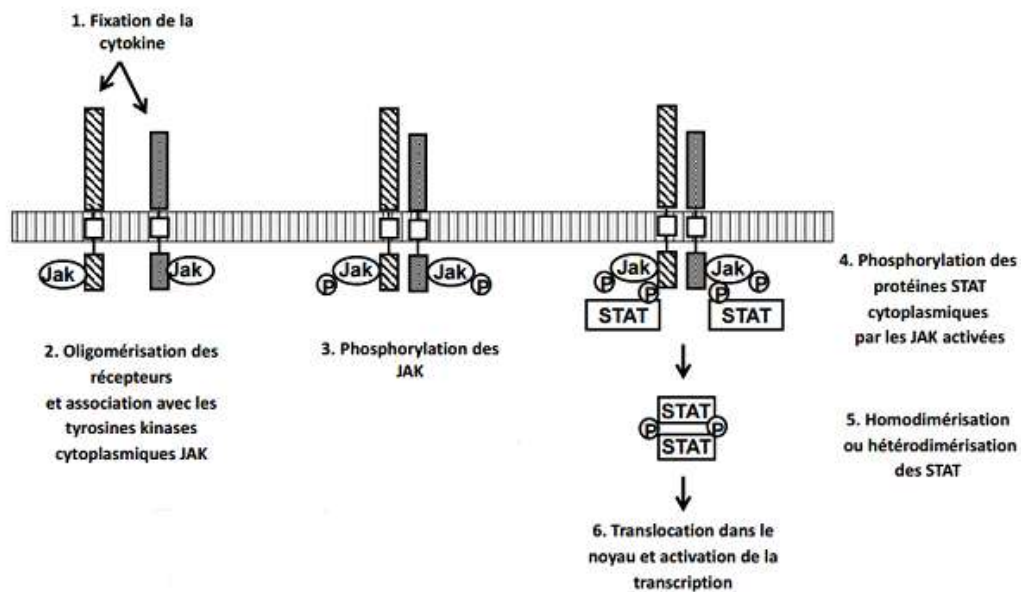


Figure 19 : signalisation des récepteurs des cytokines

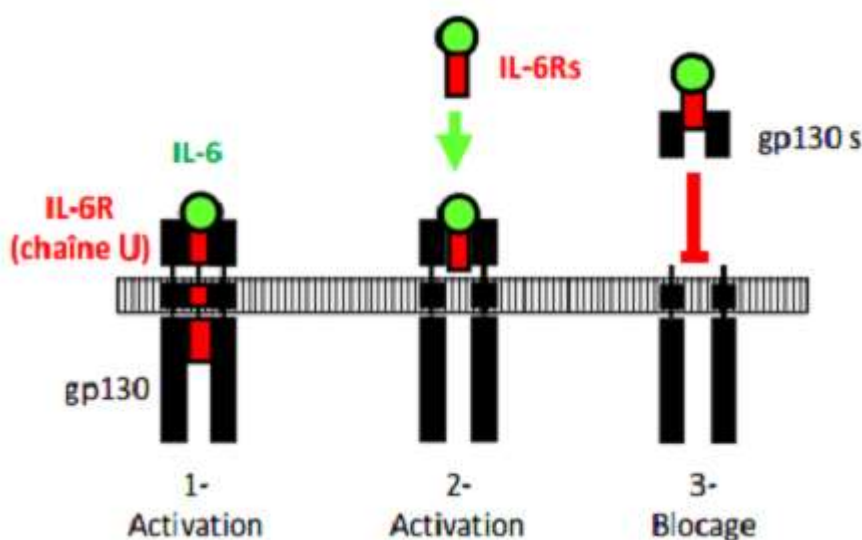


Figure 20 : Actions du récepteur soluble de l'IL-6

2. Structure et mécanismes d'action du Tocilizumab :

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, produit par la greffe d'une région hypervariable (CDR) d'origine murine dirigée contre le récepteur de l'IL-6 sur une IgG1 humaine (Figure 21) [49]. Il agit en empêchant la fixation de l'IL-6 sur ses récepteurs soluble et membranaire, inhibant ainsi la transduction de signal médiée par l'IL-6 (Figure 22).

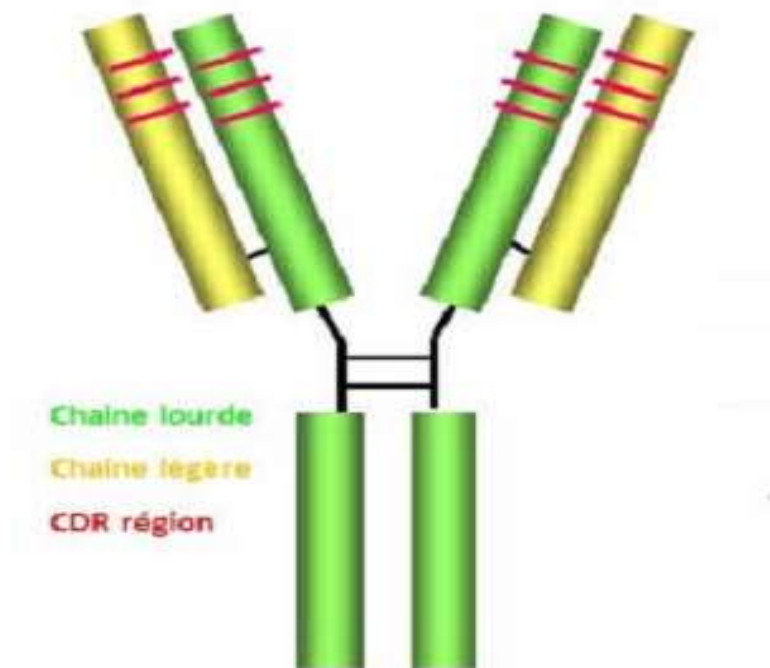


Figure 21 : Structure du Tocilizumab

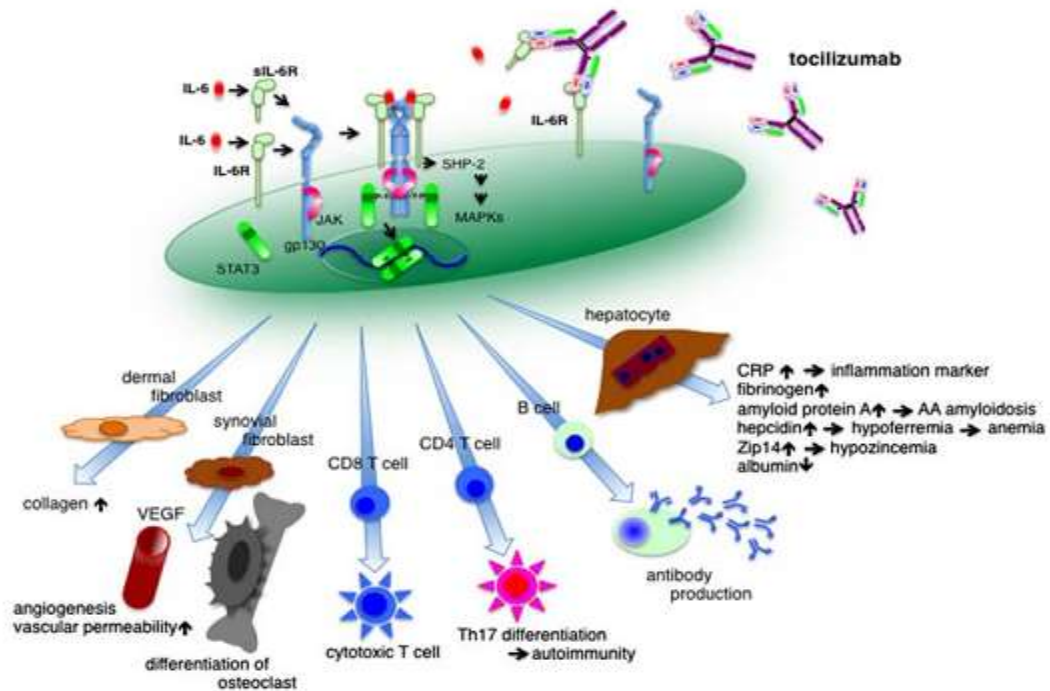


Figure 22 : Mécanisme d'action du Tocilizumab

3. Présentation et modalités de prescription du Tocilizumab :

Le Tocilizumab se présente sous forme de solution à diluer. Il est administré en perfusion intraveineuse étalée sur 1 heure, après être dilué sous conditions d'asepsie stricte, dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9%.

La dose recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel, elle est administrée une fois toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse d'une heure. Les patients d'un poids supérieur à 100 kg ne doivent pas recevoir plus de 800 mg par dose isolée.

4. Tolérance du Tocilizumab :

La tolérance globale du Tocilizumab semble bonne. Dans 5 grands essais cliniques de phase III (CHARISMA, OPTION, RADIATE, TOWARD, AMBITION), le taux d'événements secondaires graves est équivalent dans les groupes Tocilizumab + traitement de fond traditionnel et les groupes placebo + traitement de fond traditionnel [50].

4.1. Réactions à la perfusion:

Elles sont variables, ainsi, peuvent être observés pendant la perfusion des épisodes d'hypertension, et dans les 24 heures qui suivent la perfusion, des céphalées et des réactions cutanées.

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir dans 0,2 % des cas, aussi bien à la dose de 4 mg que de 8 mg/kg. Des anticorps anti-TCZ ont été rapportés chez 1,6% des patients, avec rarement des réactions cliniques d'hypersensibilité [51].

4.2. Infections :

Les infections sont les effets secondaires les plus fréquents, mais le risque infectieux sous Tocilizumab semble équivalent à celui des autres biothérapies.

Dans les études de tolérance à long terme (études contrôlées et d'extension), le taux d'infections graves a été de 3,9 événements/100 patients-années [51]. Dans l'étude en phase d'extension à 5 ans, STREAM, il s'agissait avant tout de pneumonies (1,5 événement pour 100 patients-années), d'infections herpétiques (1,1 événement pour 100 patients-années), de bronchites (0,8 événement pour 100 patients-années) et de pyélonéphrites (0,5 événement pour 100 patients-années) [52].

Par ailleurs, 7 cas de tuberculose et 1 cas d'infection opportuniste à *Mycobacterium avium* intracellulaire ont été signalés [53,54].

Fait important, l'incidence des infections sévères pour 100 patients-années est plus élevée dans le groupe Tocilizumab + traitement traditionnel comparativement au groupe placebo + traitement traditionnel mais elle est équivalente entre les groupes Tocilizumab et MTX, utilisés en monothérapie [55]. Il est également important de noter qu'il n'y a pas de différence dans l'incidence des infections sévères entre les doses de 4 et 8 mg/kg [56].

4.3. Cytolyse hépatique :

Une augmentation, souvent modérée, des transaminases a été rapportée avec le Tocilizumab dans 10 à 13 % des cas. L'élévation des enzymes hépatiques est supérieure à 3 fois la valeur normale, mais régresse rapidement à l'arrêt du traitement [56]. L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques au Tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant Tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par Tocilizumab plus DMARD [52].

Il n'y a à ce jour aucune hépatite fulminante ni insuffisance hépatocellulaire iatrogène décrite, imputable directement au Tocilizumab. Néanmoins, une surveillance des transaminases est recommandée au cours du traitement.

Ceci a été retrouvé dans notre étude, la cytolysse hépatique n'est survenue que chez une patiente sur les 3 cas traités par Tocilizumab

4.4. Neutropénie

Dans les essais contrôlés et au cours des phases d'extension en ouvert, la fréquence des neutropénies < 2 000 neutrophiles/mm³ oscillait entre 16 et 39 % à la dose thérapeutique de 8 mg/kg [57,58]. La plupart des neutropénies étaient légères, sans réel risque infectieux pour les patients. Les neutropénies plus profondes, inférieures à 1 000 PNN/mm³ étaient plus rares, celles majeures, inférieures à 500 PNN/mm³ étaient exceptionnelles sauf au cours de l'essai RADIATE, conduit chez des patients précédemment exposés aux anti-TNF, où l'incidence des neutropénies sévères a atteint 1,5 % [58]. L'origine de ces neutropénies reste inconnue. Certains travaux suggèrent qu'il s'agirait plutôt d'une margination des polynucléaires neutrophiles que d'une atteinte des cellules médullaires [59].

4.5. Hypercholestérolémie :

C'est sans doute l'effet qui a été le plus rapporté dans les études de développement du Tocilizumab. Ainsi, près de 24 % des patients recevant du Tocilizumab dans ces essais cliniques ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total $\geq 2,4$ g/l, dans les six premières semaines du traitement [51].

L'élévation du cholestérol total porte sur toutes les fractions du cholestérol et n'entraîne pas de modification de l'index d'athérogénicité (cholestérol total - HDL cholestérol/HDL cholestérol) [52].

Dans une étude prospective observationnelle incluant vingt-cinq patients suivis pour PR au sein du service de rhumatologie de l'hôpital militaire de Rabat et traités par TCZ entre janvier et juin 2016. on a montré une légère augmentation du taux de LDL chez plus d'un quart des patients au bout de 6 mois du suivi. C'est sans doute, l'effet qui a été le plus rapporté dans la littérature. Ainsi, près de 30 % des patients recevant du TCZ présentent une élévation du taux de cholestérol dans les premières semaines du traitement (86). Dans les essais randomisés contre placebo, les patients traités par TCZ ont un risque quatre fois plus important d'avoir une hypercholestérolémie. Cette augmentation porte sur le HDL cholestérol, mais surtout sur le LDL cholestérol [87]. Il paraît que cette hypercholestérolémie n'entraîne pas de modification de l'index d'athérogénicité (cholestérol total - HDL cholestérol/ HDL cholestérol). Récemment, l'étude ENTRACTE, incluant 3080 patients ayant une PR active avec facteur de risque cardiovasculaire, a évalué les événements cardiovasculaires survenant sous TCZ à la posologie de 8mg/kg. Après un suivi de 3,2 ans, Il n'a pas été montré de surrisque d'événement cardiovasculaire sous TCZ (88). Par ailleurs, le rôle de l'IL6 dans l'athérogenèse laisserait penser que le blocage de cette cytokine pourrait avoir plutôt un effet protecteur (89).

Sur les 4 patients de notre étude, une seule patiente a présenté une dyslipidémie sous Tocilizumab.

4.6. Malignité :

Le risque néoplasique est évoqué de principe lors de l'évaluation d'un nouveau traitement immunomodulateur, en particulier lorsqu'il interfère avec des cytokines de l'immunité innée comme l'IL-6. Les données précliniques de l'efficacité du Tocilizumab dans la maladie de Castleman et d'autres syndromes lymphoprolifératifs sont très rassurantes. Dans l'étude SAMURAI, trois cas de tumeurs malignes ont été signalés sous Tocilizumab, alors qu'il n'y avait aucun événement tumoral avec le traitement classique [60].

Dans l'ensemble de la base de données des laboratoires Roche qui comprend tous les patients inclus dans les études randomisées, il n'y a pas d'excès de cancers par rapport aux groupes contrôles pour le Tocilizumab à la dose de 8 mg/kg. À noter qu'il n'a été observé que 4 hémopathies malignes (2 lymphomes non hodgkiniens, 1 lymphome hodgkinien avec des signes préexistants et une gammopathie avec, là encore, des signes préexistants). Il n'a pas été observé d'excès de cancers cutanés (non-mélanomes) [54].

4.7. Complications digestives :

Plusieurs cas de perforations digestives, surtout sur des diverticuloses coliques, ont été observés dans les essais du Tocilizumab [51]. Cependant, tous les patients avaient des antécédents digestifs ou étaient traités concomitamment par AINS et/ou corticoïdes. Rappelons que des perforations digestives ont été observées avec les corticoïdes (seuls), les AINS et même avec les anti-TNF.

5. Efficacité du Tocilizumab :

5.1. Dans la polyarthrite rhumatoïde :

Dans l'étude Japonaise SATORI, la réponse clinique aux associations Tocilizumab (8 mg/kg) -placebo (groupe Tocilizumab) et MTX-placebo (groupe MTX) a été comparée chez 125 polyarthrites rhumatoïdes actives répondant insuffisamment au MTX. Les taux de rémission selon l'EULAR (DAS28 < 2,6) dans les groupes Tocilizumab et MTX étaient respectivement de 43 % et 1,6 % [61].

Dans l'étude internationale TOWARD (Tocilizumab in combination With Traditional DMARD Therapy), 1 220 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement de fond classique (MTX, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine...) ont été randomisés pour être traités par du Tocilizumab à 8 mg/kg ou du placebo toutes les 4 semaines, associé à la poursuite du traitement de fond. À 6 mois, le taux de réponse ACR20 était plus important dans le groupe Tocilizumab (61 %) que dans le groupe placebo (25 %), ainsi que le taux de rémission EULAR (DAS28 < 2,6) : 30 % vs 3 %. L'amélioration clinique et biologique (CRP et hémoglobine) a été constatée dès la deuxième semaine de traitement [53].

Le Tocilizumab a également été évalué en cas de réponse insuffisante aux anti-TNF. L'étude multicentrique, randomisée, contrôlée vs placebo, RADIATE (Research on Actemra Determining efficacy after AntiTNF failure) a évalué l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab, 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez 487 malades ayant une polyarthrite rhumatoïde active, sous une dose stable de MTX (environ 16 mg/ semaine) et n'ayant pas répondu de façon adéquate à au moins un anti-TNF [58]. Au terme des 24 semaines de l'étude, la proportion de malades atteignant les critères ACR20, 50 et 70, la proportion de sujets dont la PR avait une activité faible (DAS28 ≤ 3,2) et celle de malades en rémission (DAS28 < 2,6) était significativement plus élevée avec

l'association Tocilizumab 8 mg/kg + MTX. Il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de malades mis en rémission selon qu'ils aient eu un, deux ou trois anti-TNF avant le Tocilizumab.

Jones et al. ont évalué l'efficacité du Tocilizumab en monothérapie de première ligne vs MTX [62]. Cet essai, appelé AMBITION (Actemra vs Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy), a concerné 572 malades ayant une PR d'une durée d'évolution moyenne d'un peu plus de 6 ans (moins de 2 ans dans environ 40 % des cas), dont l'activité était modérée à sévère et qui n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique au MTX ou à une biothérapie antérieure. Ainsi, près des deux tiers des PR incluses étaient naïves de MTX. Le taux de réponse ACR20 était plus élevé dans le groupe Tocilizumab (70,6 %) que dans le groupe MTX (52,1 %). Le taux de rémission selon l'EULAR était 3 fois plus élevé sous Tocilizumab (33 %) que sous MTX (12 %). D'autre part, il y a eu plus de rémissions avec le Tocilizumab chez les malades dont la PR datait de moins de deux ans (42 %) que chez les malades dont la PR était plus ancienne (28 %).

Les résultats de cet essai sont très intéressants puisque c'est la première fois que l'on démontre la supériorité d'un agent biologique en monothérapie par rapport au MTX chez des patients qui n'en ont jamais eu ou qui n'ont jamais présenté d'échec à ce traitement.

L'effet du Tocilizumab sur la progression des lésions radiographiques a été évalué dans l'étude SAMURAI, qui a inclus 306 patients en échec d'un traitement traditionnel et se fixait pour objectif la comparaison de l'effet du Tocilizumab (8 mg/kg) en monothérapie et d'un traitement traditionnel (MTX, sulfasalazine ou D-pénicillamine) sur la progression structurale jugée sur la variation du score de Sharp modifié. À 1 an, la progression radiologique était inférieure dans le groupe

Tocilizumab, pour un taux d'effets secondaires équivalent entre les 2 groupes (Tocilizumab : 89 % ; traitement traditionnel : 82 %) [60].

Dans l'étude marocaine faite au sein du service de rhumatologie de l'hôpital militaire de Rabat incluant vingt-cinq patients suivis pour PR et traités par TCZ : Les résultats ont montré une efficacité clinique du TCZ chez la plupart des patients. Ceci s'est traduit par une nette diminution des paramètres cliniques et biologiques (VS et CRP) et une amélioration significative du DAS28, le taux de patients en rémission était de 62%.

Dans notre série, un seul patient avait reçu du Tocilizumab pour une polyarthrite rhumatoïde ne répondant pas au traitement classique et restant active malgré un traitement de première ligne. Une bonne évolution clinique et biologique a été obtenue.

5.2. Dans la maladie de Still de l'adulte :

L'intérêt du Tocilizumab est bien documenté au cours des MSA articulaires chroniques réfractaires [65]. Ce traitement semble efficace sur la symptomatologie articulaire et sur les symptômes systémiques associés. Contrairement à l'anakinra, le Tocilizumab pourrait avoir un effet rémanent permettant le maintien de la rémission de la polyarthrite après 6 mois d'arrêt du traitement [66]. La principale série rétrospective multicentrique portant sur 34 patients atteints d'une MSA articulaire réfractaire et traités par Tocilizumab (8 mg/kg toutes les 4 à 8 semaines) a été rapportée en 2014 [67]. La moitié des patients avait déjà reçu une biothérapie (anti-TNF- α ou anakinra). Après 12 mois de traitement, les signes articulaires persistaient chez 32% des patients vs. 97% initialement ; la fièvre chez 6% vs. 59% ; l'éruption cutanée chez 6% vs. 59% ; les marqueurs biologiques de l'inflammation étaient normalisés. La dose quotidienne médiane de prednisone diminuait de 13,8 à 2,5 mg/jour. Après une moyenne de suivi de 19 mois, 10 patients avaient présenté une

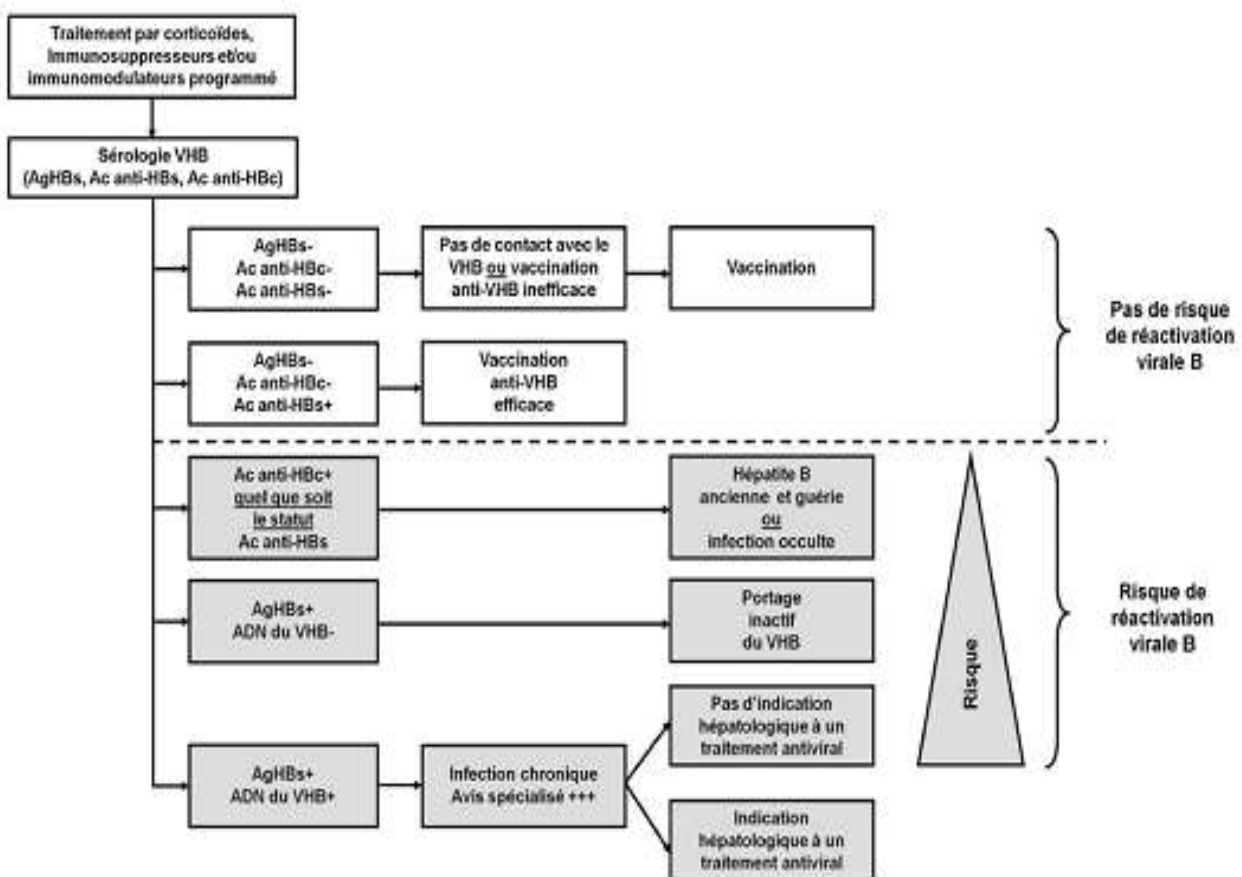
infection (dont deux sévères justifiant l'arrêt définitif du traitement).

Dans une revue publiée en mars 2018 à propos de l'efficacité du Tocilizumab [90], le taux global de rémission était estimé à 85,4 %. Les manifestations cliniques et biologiques de la MSA ont été correctement contrôlées par le tocilizumab . À l'exception de quelques cas de SAM de cause inconnue, les résultats ont confirmé le bon profil d'innocuité du tocilizumab.

Dans notre série, deux patientes suivie pour MSA au traitement initial par corticothérapie et méthotrexate, ont reçu du Tocilizumab. L'évolution était favorable avec amélioration clinique et des paramètres de l'inflammation.

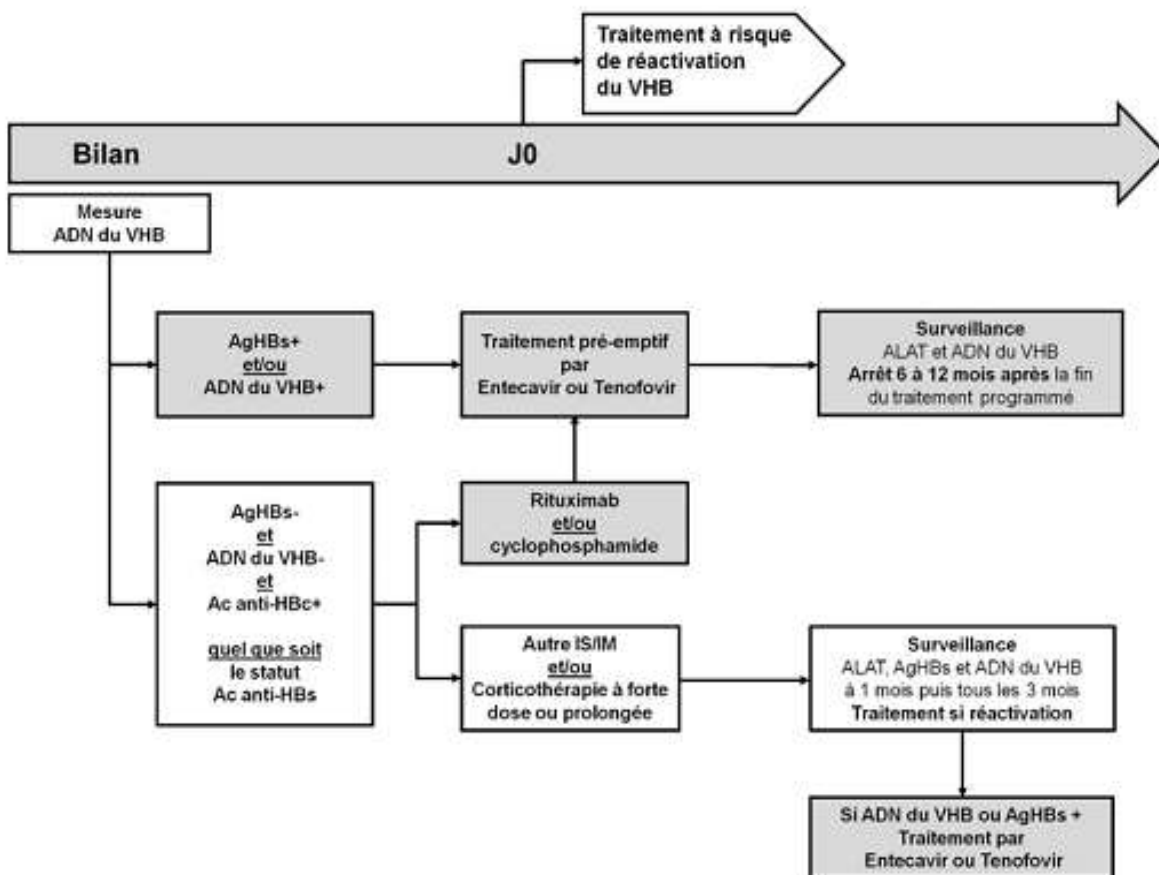
V. Gestion et dépistage du risque de réactivation d'une infection par le virus de l'hépatite B sous biothérapies :

Afin de proposer un algorithme de dépistage et de prise en charge du risque de réactivation virale B adapté aux patients suivis en médecine interne, un groupe de travail s'est réuni, incluant un hépatologue (S.P.), un virologue (V.T.), un rhumatologue (J.E.G.) et deux internistes (B.T., P.C.). Ce groupe de travail s'est basé sur les recommandations de l'AASLD, de l'EASL et de l'ACR, sur les données de l'enquête REACTI-B, et sur les données de la littérature [19].



Algorithme de dépistage du risque de réactivation virale B avant l'initiation d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [19]

Le groupe de travail a proposé, dans le respect des recommandations des sociétés savantes, un traitement préemptif systématique par analogues nucléos(t)idiques. Cet algorithme n'inclut pas les situations d'hépatite chronique B active avec lésions hépatiques définies par la ponction-biopsie hépatique (voire les tests non invasifs de fibrose selon les recommandations internationales) qui justifient un traitement curatif, indépendamment du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur programmé.



Algorithme de prise en charge du risque de réactivation virale B avant l'initiation d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [19]

VI. Particularités de la vaccination des patients sous biothérapies:

Dans la population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, se pose plus particulièrement la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination [73].

En pratique, les lignes de conduite proposées s'appuient sur trois messages qui peuvent être déduits des données existantes :

- Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés
- Le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie au long cours

Les recommandations qui peuvent être faites pour ces patients sont essentiellement basées sur un accord professionnel (avis d'expert). La multiplicité et la complexité des différentes situations possibles (différentes maladies, différents vaccins, différents traitements) font qu'il est impossible de réaliser les études d'immunogénicité, et a fortiori les études d'efficacité clinique, qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont

habituellement de faible puissance et comportent des biais méthodologiques notables. Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. Toutefois, la convergence et la répétabilité des résultats des études réalisées permettent d'orienter les recommandations qui suivent et qui sont représentées dans l'annexe4.

Tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à pneumocoque (avec le vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) et contre la grippe saisonnière (avec le vaccin inactivé injectable, jamais avec le vaccin vivant administré par voie nasale).

Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans restriction particulière. Les vaccins vivants viraux (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières. Le BCG est systématiquement contre-indiqué.

1. Avant de démarrer le traitement par biothérapies:

Au moins six semaines avant l'instauration du traitement :

- Proposer la vaccination varicelle en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative. Il faut administrer deux doses à quatre semaines d'intervalle.

Quatre semaines avant l'instauration du traitement (et pas moins de deux semaines avant) :

- Mettre à jour la vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole selon les recommandations de la population générale.
- Envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés au cours des dix dernières années

2. Pendant le traitement par biothérapies :

Les vaccins vivants sont contre-indiqués, comme mentionné sur les résumés des caractéristiques de ces produits.

3. Après le traitement par biothérapies :

Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par Rituximab).

VII. Les biothérapies et COVID-19

Les relations entre la Covid-19 et les maladies inflammatoires auto-immunes sont nécessairement compliquées. En effet, il est admis que la première peut dans ses formes graves s'accompagner d'une inflammation liée à un orage cytokinique, ce qui a conduit à tester certains médicaments contre l'inflammation (dont l'hydroxychloroquine et des anti Il6) dans cette maladie. D'autre part les pathologies inflammatoires auto-immunes devraient, puisqu'elles sont inflammatoires, aggraver le pronostic d'une Covid sévère mais aussi favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 en cas d'administration de biothérapies et d'immunosuppresseurs qui diminuent les défenses immunitaires...Un tableau à double entrée, avec risque d'augmentation de l'incidence et de la gravité.[74]

1. Le pronostic du covid 19 en cas de maladie auto-immune traitée par biothérapie :

Dans une étude récente , Haberman et al ont colligés 86 patients chez qui sont apparus des symptômes de Covid 19 (entre le 3 mars et le 3 avril 2020). Tous ces malades qui souffraient de diverses maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, psoriasis, MICI... recevaient des biothérapies et/ou des immunomodulateurs dont des anticytokiniques ou des traitements immunomodulateurs ou les deux.

Quatorze des 86 patients (16 %) ont dû être hospitalisés : ils étaient plus âgés que les autres et on notait parmi eux une plus grande proportion de polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs ils présentaient plus souvent d'autres comorbidités, diabète, HTA, BPCO. Fait notable, le pourcentage de patients recevant des biothérapies ou des inhibiteurs de JAK était plus important parmi les patients qui n'ont pas eu besoin d'être hospitalisés (55/72 [76 %] vs 7/14 [50 %]) ce qui est en faveur de l'intérêt de ces traitements (comme l'a suggéré une étude concernant le Tocilizumab). L'incidence globale des hospitalisations chez les malades qui recevaient des traitements au long cours a été de 11 %. Cependant, même après analyse multivariée, une corticothérapie orale (4/14 des patients hospitalisés [29 %] vs 4/72 ambulatoires [6 %]), la prise d'hydroxychloroquine (3/14 [21 %] vs 5 sur 72 [7 %]) et de méthotrexate (6/14 [43 %] vs 11/72 [15 %]) étaient plus fréquemment retrouvées parmi les patients qui ont dû être hospitalisés du fait d'un tableau d'hyperinflammation. Ceci se vérifiait toujours quand l'analyse était restreinte aux patients chez lesquels l'infection par SARS-CoV-2 était confirmée par RT-PCR et non pas seulement suspectée.

Parmi les 14 patients hospitalisés, 11 ont pu sortir de l'hôpital, deux y étaient toujours le 3 avril et un était décédé. Aucun de ces trois derniers plus sévèrement atteints ne recevait de biothérapie au long cours.

Malgré le petit nombre de patients inclus dans cette série, ces données suggèrent que l'incidence des formes inflammatoires de Covid-19 ne diffère pas de celle constatée dans la population générale et que le traitement par biothérapie n'aggrave pas l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2. Néanmoins il semblerait opportun d'apporter aux cliniciens des précisions sur la prise en charge des maladies inflammatoires auto-immunes dans ce contexte [74]

2. LA BIOTHÉRAPIE TOCILIZUMAB OU LE NOUVEAU DÉFI DU TRAITEMENT DE LA COVID-19

De nombreuses cytokines ont été identifiées dans la pathogénicité de la maladie Covid-19, et plusieurs études ont fait état du bénéfice thérapeutique de certains biosimilaires tels que les anti-facteurs de nécrose tumorale (TNF)- α et les antagonistes d'interleukines (IL). Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6, qui pourrait être efficace dans les cas d'infection virale. Plusieurs cas-patients de rémission précoce et prolongée de l'infection sous ces traitements sont rapporté

Comment de tels produits peuvent-ils agir ?

Il faut, pour le comprendre, envisager la pathologie Covid-19 non comme une « simple » infection, mais comme une maladie évolutive à la fois virale, inflammatoire, immunologique et vasculaire – donc systémique – aiguë.

L'intérêt thérapeutique de ces biosimilaires procède de ce qu'il agit sur le processus d'inflammation aiguë qui survient dans la Covid-19 et est susceptible d'induire une défaillance respiratoire d'origine pulmonaire ou multiviscérale. L'existence d'un syndrome de libération des cytokines (CRS), et son rôle délétère, dans les formes les plus graves de la maladie, sont désormais bien établis [75]. Souvent appelé choc ou décharge cytokinique, il correspond à des taux élevés de cytokines – notamment les IL-6, 2, 7, 10 et 12, les facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) et de macrophages (GM-CSF), le TNF- α et l'interféron [IFN] γ – produites par une prolifération majeure de cellules immunitaires activées (lymphocytes T, monocytes, macrophages). On parle même de lymphohistiocytose hémaphagocytaire secondaire (sHLH), à l'origine d'une libération cytokinique fulminante amenant l'organisme humain à décompenser vers une défaillance multiorganique et vers la mort. Ce syndrome survient dans 3,7 à 4,3 % des cas de sepsis bactérien sévère ; des infections virales peuvent également en être cause.

Les manifestations en sont une fièvre incessante, des cytopénies, une hyperferritinémie et une insuffisance respiratoire aiguë – jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aiguë chez environ 50 % des patients. Une correspondance adressée au *Lancet* [76] a d'ailleurs relevé que, chez les 150 patients de Wuhan atteints de Covid-19 suivis par une étude chinoise, des taux très élevés d'hyperferritinémie et d'IL-6 constituaient des prédictors de morbidité, suggérant que la mortalité imputable à la Covid-19 serait directement corrélée à cette hyperinflammation d'origine immunologique (et non virologique), laquelle n'avait pas été contrôlée précocement.

2.1. La mise au point de CHI ZHANG ET AL. Sur le syndrome de libération cytokinique [75]

Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) possède deux formes : l'une fixée à la membrane des cellules, l'autre soluble. La liaison de l'IL-6 à son récepteur soluble entraîne la formation d'un complexe, qui peut à son tour se fixer sur la glycoprotéine membranaire gp130, induisant la transduction d'un signal intracellulaire, lui-même responsable du déclenchement de la pro-inflammation. Une stratégie thérapeutique consisterait alors à bloquer l'action du complexe IL-6/gp130. L'IL-6 est produite par l'ensemble des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, macrophages, monocytes) en réaction à la présence d'un agent pathogène. La surexpression d'IL-6 initie la cascade inflammatoire qui assure la défense de l'hôte face à l'intrusion de corps étrangers ou d'agents infectieux. L'il-6 exerce plusieurs effets, favorables ou funestes (*figure 23*) :

- induire la prolifération et la différenciation des cellules B, puis leur production d'anticorps en réponse à un antigène,
- activer les cellules T et déclencher leur activité cytotoxique,
- activer la synthèse des protéines de la phase aiguë d'inflammation, telles que la protéine C réactive (CRP), par les hépatocytes,
- stimuler l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, notamment la différenciation des cellules souches en colonies cellulaires sanguines matures,
- participer à la malignité de processus tumoraux et au développement d'éventuelles pathologies auto-immunes,
- participer au développement des maladies cardiovasculaires ischémiques en rapport avec l'artériosclérose et l'hypertension.

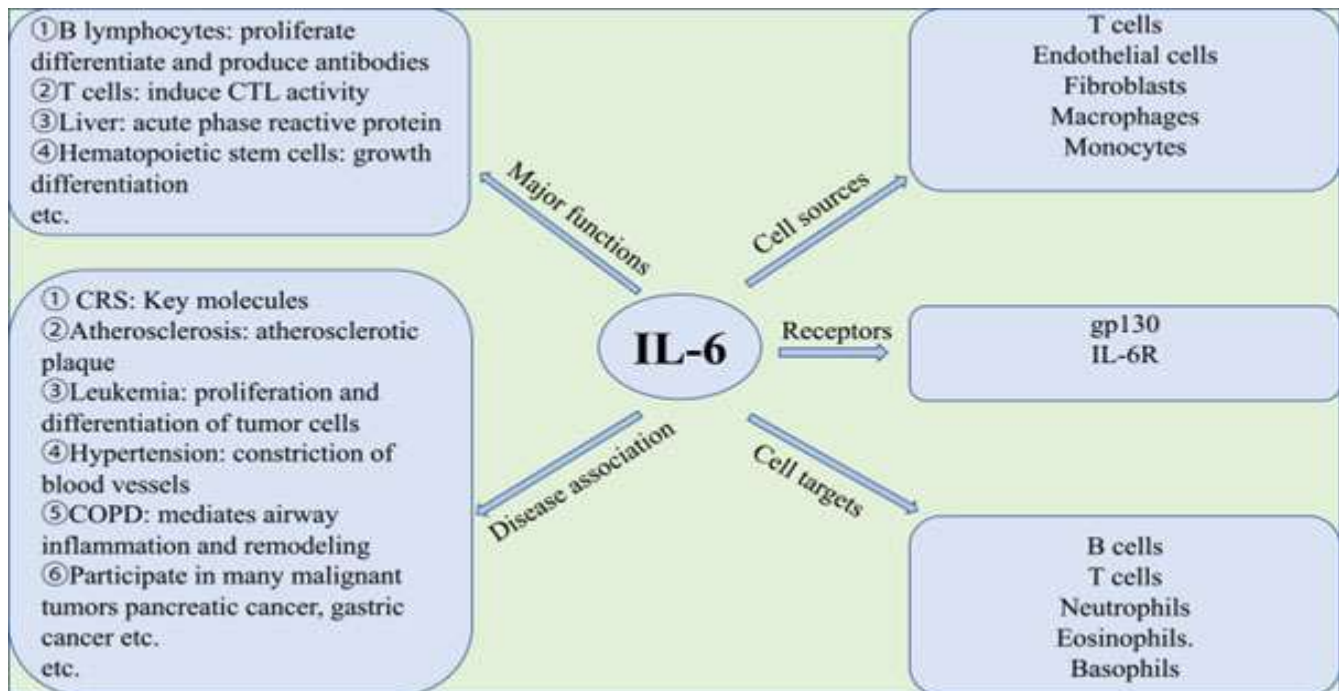


Figure 23 : Le rôle physiologique central de l'interleukine 6 dans le métabolisme humain, d'après [77].

Dans l'emballement du système immunitaire lié à un CRS, le mécanisme de déclenchement pathogénique serait le suivant :

- le virus Sars-Cov-2 infecte les cellules épithéliales alvéolaires, principalement les pneumocytes de type 2 du tissu pulmonaire, grâce à son ancrage sur un récepteur (*figure 24*),
- la destruction des cellules pulmonaires où ont proliféré les coronavirus par réplication de leur ARN, et l'augmentation de leur perméabilité cellulaire, aboutit au relargage de virus,
- il se produit un réveil du système immunitaire inné par lequel les acteurs de la défense de l'hôte (macrophages, lymphocytes, monocytes, granulocytes) se mettent non seulement à capturer le virus mais aussi à produire une décharge de chimiokines et de cytokines dont l'IL6.

Une réaction immunitaire adaptée est également activée par les cellules présentatrices d'antigènes ou de particules virales, principalement les cellules dendritiques. Les lymphocytes T et B sont ainsi à même d'assurer la sécrétion des cytokines de l'inflammation, directement ou indirectement, par le biais de médiateurs ou de signaux. Le mécanisme du choc cytokinique résulterait ainsi d'une libération excessive et non régulée de cytokines. Ses manifestations cliniques – dyspnée puis de détresse respiratoire aiguë – résulteraient d'un envahissement alvéolaire massif par les exsudats inflammatoires et d'effusions sanguines érythrocytaires (œdème aigu pulmonaire [OAP] lésionnel).

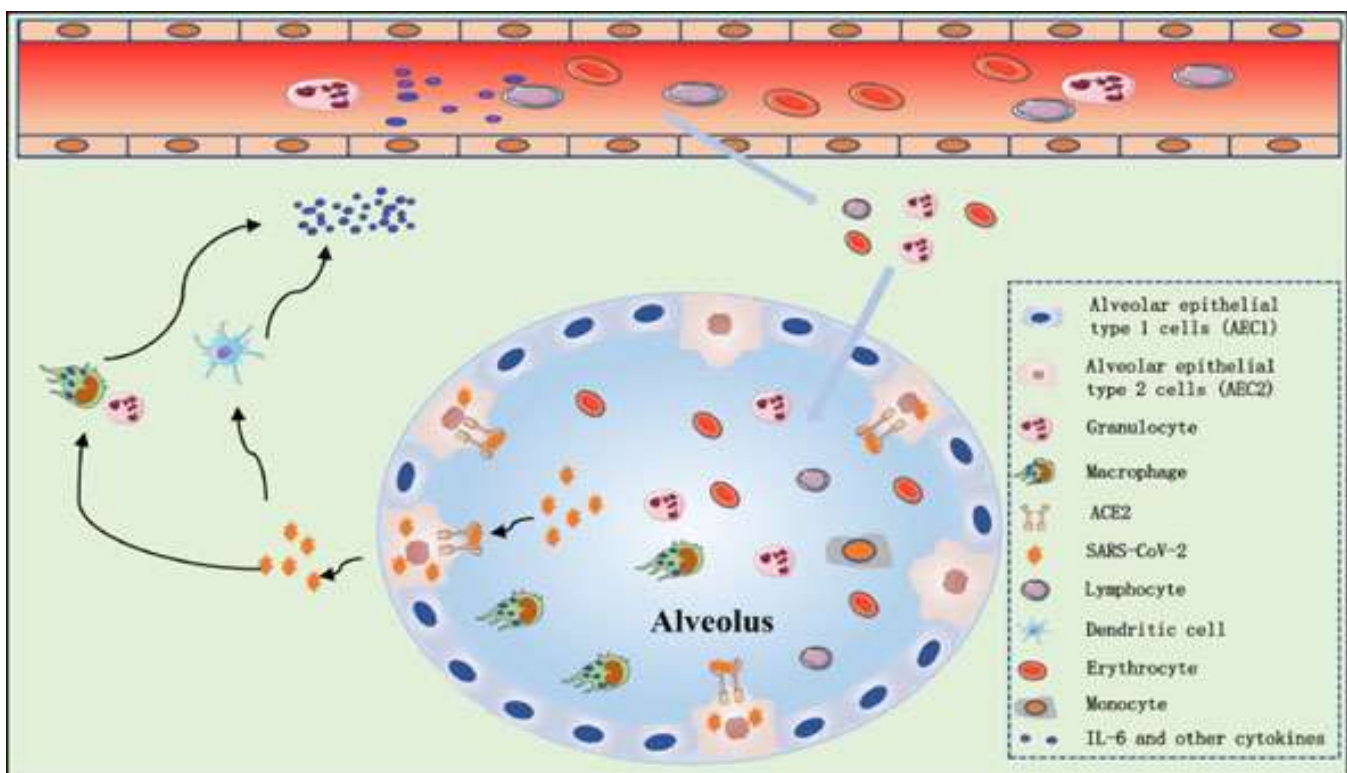


Figure 24 : Le mécanisme pathogénique du syndrome de libération cytokinique dans les cas sévères d'infection Covid-19, d'après [77].

2.2. La pratique dans le contexte actuel de la maladie Covid19 :

Une étude intéressante, prépubliée sur un site médical chinois, rapporte une série de 21 cas graves de sujets infectés ayant bénéficié d'une cure de tocilizumab dans la période du 5 au 14 février 2020 au sein de deux hôpitaux de la province d'Anhui en Chine orientale [78]. La moyenne d'âge est de 56,8 ans (\pm 16,5 ; 25–88 ans) ; 85,7 % sont des hommes et 14,3 % des femmes, le plus souvent initialement exposés en zone épidémique de Wuhan ou ayant été en contact étroit avec des patients Covid–19 confirmés. Dix-sept (81 %) patients constituaient des cas sévère, définis cliniquement par :

- une fréquence respiratoire \geq 30/min,
- une saturation pulsée en oxygène (SpO_2) \leq 93 %,
- un ratio pression artérielle en oxygène/fraction inspirée en oxygène (PaO_2/FiO_2) \leq 300 mmHg.

Quatre patients (19 %) étaient des cas critiques, définis par l'admission en unité de soins intensifs (insuffisance respiratoire aiguë obligeant à la ventilation mécanique, état de choc, défaillance d'organe autre associée). Tous les patients ont initialement reçu une semaine d'un traitement standard, incluant lopinavir, méthylprednisone, oxygénothérapie et traitement symptomatique. Une cure de tocilizumab (400 mg IV une fois) leur a ensuite été administrée en raison de la décompensation secondaire de leur pathologie virale. IL s'en est suivi, dans un délai de cinq jours après cette cure, une nette amélioration de l'ensemble des paramètres :

❖ Cliniques :

- Disparition de la fièvre et des signes respiratoires de pneumonie.
- Sevrage en oxygène ou en ventilation artificielle,.

❖ Biologiques :

- Normalisation de la CRP, des lymphocytes et de l'hypoxémie.

❖ Scanographiques :

- Régression des opacités en verre dépoli témoignant de la réparation des dommages tissulaires pulmonaires.

Dix-neuf patients (90 %), dont deux initialement critiques, sont sortis de l'hôpital après une durée moyenne de séjour de 13,5 jours ($\pm 3,1$) après la cure de tocilizumab. Les deux autres patients sont restés hospitalisés mais se sont améliorés, sans dépendre des paramètres de ventilation invasive. Les auteurs de ce travail avaient formulé l'hypothèse d'un taux estimé de mortalité de 20 % pour les cas sévères de Covid-19 ; il n'y a eu aucun décès dans leur série. Ils concluent que le tocilizumab pourrait avoir un impact positif sur le risque accru de morbidité préalablement établi. Ils soulignent cependant plusieurs limites de leur étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective de petite taille qui n'a pas recruté de groupe contrôle ni analysé l'ajustement de facteurs confondants d'où l'émergence de biais statistiques de probabilité. À noter que l'étude n'a pas rapporté d'effets indésirables sur la totalité des 21 patients, sans qu'il y ait eu une aggravation de pathologies préexistantes.

Le tocilizumab pourrait être utilisé chez les patients atteints de formes graves de la Covid-19, éventuellement en association avec des traitements conventionnels, voire à des antiviraux. Puisqu'il s'opposerait aux effets du syndrome de libération des cytokines en bloquant le récepteur de l'IL-6, il faut considérer cette biothérapie comme une thérapeutique spécifique de la composante inflammatoire systémique aiguë de la pathologie virale. À ce jour, afin d'assurer la pertinence d'administration du produit, celle-ci devrait être davantage identifiée précocement à partir de la concordance d'un ensemble de paramètres associant la clinique, les biomarqueurs inflammatoires, le taux sérique des cytokines (l'IL-6) et la scanographie pulmonaire. Des recommandations thérapeutiques sont certainement à attendre à partir des résultats d'essais cliniques randomisés de bonne envergure.

CONCLUSION

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des maladies systémiques. Ce nouveau type de médicaments permet désormais de pallier les limites des traitements habituels (anti-inflammatoires, corticoïdes , méthotrexate) et ainsi d'améliorer la prise en charge des malades. Dans les pays émergents comme le Maroc, leur utilisation est encore limitée vu leur coût très élevé et l'insuffisance de la couverture médicale. Leur prescription doit aussi tenir compte de leurs risques, dominés par le risque infectieux comme celui de la tuberculose, particulièrement menaçante dans un pays d'endémie comme le nôtre.

RÉSUMÉS

Résumé

L'émergence des biothérapies a constitué un tournant évolutif dans la prise en charge des maladies de système. Cependant, plusieurs zones d'ombre persistent autour de leur utilisation. D'autant plus qu'elles sont utilisées en dehors de toute AMM dans la plupart de ces pathologies auto-immunes. Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès dans l'utilisation de ces nouvelles molécules.

Il s'agissait d'une étude rétrospective étalée sur 4 ans, nous avons colligé 20 patients recevant une biothérapie.

L'âge moyen était de 42 ans. On notait une prédominance masculine avec 70 % des hommes contre 30% des femmes. Les biothérapies ont été administrées devant 7 pathologies différentes, dominées par les spondylarthrites ankylosantes. La molécule la plus utilisée était l'Adalimumab dans 6 cas, suivi de l'Etanercept dans 4 cas, l'Infliximab, Tocilizumab et Rituximab dans 3 cas chacun, et enfin l'Anakinra dans un seul cas .

Parmi les 20 patients traités, 16 ont pu entrer en rémission soit 80 %. Une rechute a été observée chez 2 patients (10%) et une résistance a été observée chez 2 malades

A travers une revue de la littérature, nous avons fait le point sur les modalités de prescription, l'efficacité et la tolérance des biothérapies dans différentes indications en médecine interne.

Cette étude a permis de montrer l'intérêt grandissant des biothérapies dans la prise en charge des maladies auto-immunes. Cependant, des travaux plus larges, sur de plus grandes séries, doivent être effectués afin de mieux codifier les protocoles thérapeutiques.

Abstract

The emergence of biotherapies was a turning point in the management of systemic diseases. However, several interrogations persist around their use. Especially since they are used without any marketing authorization in most of these autoimmune pathologies. In this work, we report the experience of the internal medicine department of the Meknes Military Hospital, in the use of these new molecules. It was a retrospective study of 20 patients receiving biotherapy over a period of 4 years.

The average age of patients in our series was 42 years. The male predominance was significant with 70% of men against 30% of women. Biotherapies were administered to 7 different pathologies, dominated by ankylosing spondylitis. The most used molecule was Adalimumab in 6 cases, followed by Etanercept in 4 cases, Infliximab, Tocilizumab and Rituximab in 3 cases and Anakinra in 2 cases .

The rate of response was (80%), Relapse was observed in 2 cases (10%) and resistance in 2 cases.

Through a review of the literature, we evaluated the prescription modalities, efficacy and tolerance of biotherapies in different indications in internal medicine. This study showed the growing interest of biotherapies in the management of autoimmune diseases. However, wider work on larger series needs to be done in order to codify therapeutic protocols.

ملخص

ساعد ظهور الأدوية البيوعلاجية في تطور علاج الأمراض الباطنية، إلا أن طريقة استعمالها لا تزال محاطة بالكثير من الغموض، خصوصا أنها تستعمل دون رخصة التسويق في اغلب حالات الأمراض الباطنية.

في بحثنا هذا سنقوم بعرض تجربة مصلحة الأمراض الباطنية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس في إطار استعمال هذه الأدوية الحديثة، وهي دراسة استيعابية ممتدة على مدى 4 سنوات و ضمت 20 مريضا تم علاجهم باستعمال هذه الأدوية. متوسط أعمار المرضى كان في حدود 42 سنة , أغلبية المصابين كانوا ذكورا بنسبة 70% مقابل 30% من النساء . استعملت هذه الأدوية في علاج 7 أمراض مختلفة أغلبها كانت عبارة عن أمراض الروماتيزم المزمنة

الدواء الأكثر استعمالا هو " الاضاليموماب " في 6 حالات ، متبوعا " بالاتنرسبت " في أربع حالات و " الانفليكسيماب " الطوسيليزوماب " و " الريتكسوماب " ب 3 حالات لكل واحد و " الأنكينرا " في حالة واحدة. ومن بين المرضى ، 16 عرفوا استقرارا و شفاء من أعراض المرض، وذلك بنسبة 80% .حالتين عرفتا انتكاسا أي ما يعادل 10 % من مجموع المرضى بالاضافة الى هذا الأدوية البيوعلاجية كانت غير فعالة في حالتين.

من خلال استطلاع مجموع البحوث المنجزة حول الأدوية البيوعلاجية، قمنا بدراسة معمقة لجميع تفاصيل استعمال هذه الأدوية من خلال دراسة فعاليتها و طرق استعمالها في علاج الأمراض الباطنية، وهذه الدراسة أكدت على أهمية استخدام هذا النوع من الأدوية، مما يوجب القيام ببحوث معمقة فالموضوع وذلك لوضع بروتوكولات ناجعة وآمنة لعلاج كل مرض على حدى.

ANNEXES

Annexe1 : Fiche d'exploitation

N° DOSSIER :

Date d'entrée :

Date de sortie :

1.IDENTITE :

• Nom et prénom:..... Age :.....

• Sexe : Féminin Masculin

• Profession :.....

• Couverture sanitaire :

• Origine géographie :

2.Antécédents :

• Diabète : OUI NON

• HTA : OUI NON

• Tuberculose : OUI NON

• Autres :

3.Diagnostics retenus :

Critères diagnostics :

•

•

4.Traitement de 1 ère ligne :

• AINS : Type

Dose

Durée

• Corticoïdes : – Indication :

– Dose :mg/j

– Durée :

• Méthotrexate : –dose.

–durée.

• Autres immunosuppresseurs

5. Evolution sous traitement de 1 ère

. Rémission :

. Corticodépendance :

. Corticorésistance :

. Rechute :

6 • Biothérapies

• Indication : AMM HORS AMM

• Date de début : / /

• Molécule :

• Dose :

• Schéma :

• Durée :

• Effets secondaires :

– Tuberculose : OUI NON

Si OUI : Localisation :

Délai d'apparition :

Evolution :

– Autres infections :

– Réaction allergiques : OUI NON

Si OUI : Délai d'apparition :

Evolution :

- Autres :

• Evolution :

- Rémission complète :

-Diminution des doses de corticoïdes : OUI NON

-Nécessité d'augmenter les doses (ttt de fond): OUI NON

- Rechute :

Annexe2 : AMM des biothérapies au MAROC

Nom du médicament	DCI	AMM au Maroc	Forme pharmaceutique	Dosage	Présentation
Mabthera	Rituximab	Polyarthrite rhumatoïde	Solution à diluer pour perfusion	100mg/10 ml	Boîte de 2 ampoules
		Granulomatose avec polyangéite		500mg/50 ml	Boîte de 1 ampoule
		Polyangéite microscopique			
		Lymphome non hodgkinien			
Actemra	Tocilizumab	Polyarthrite rhumatoïde	Solution à diluer pour perfusion	80mg/4 ml	Boîte de 1 flacon
		Arthrite juvénile idiopathique		200mg/10 ml	
				400mg /20 ml	
Enbrel	Etanercept	Polyarthrite rhumatoïde	Solution injectable (sous-cutané)	25mg/ 0.5ml	Coffret de 4 seringues pré-remplies
		Rhumatisme psoriasique			
		Spondylarthrite ankylosante			
		Psoriasis en plaques			
		Arthrite juvénile idiopathique poly articulaire			
		Psoriasis en plaques de l'enfant			
Humira	Adalimumab	Polyarthrite rhumatoïde	Solution injectable (sous-cutané)	40mg/0.8 ml	Boîte de 2 seringues pré-remplies
		Rhumatisme psoriasique			
		Spondylarthrite ankylosante			
		Arthrite juvénile idiopathique			
		Psoriasis en plaques			
		Maladie de Crohn			
		Rectocolite hémorragique			
Remicade	Infliximab	Polyarthrite rhumatoïde	Poudre pour perfusion	100mg/20 ml	Boîte de 1 flacon
		Spondylarthrite ankylosante			
		Rhumatisme psoriasique			
		Psoriasis en plaques			
		Maladie de Crohn			
		Rectocolite hémorragique			

Annexe 3 : Prise en charge d'une tuberculose active diagnostiquée avant l'initiation ou survenant sous anti-TNF alpha (Recommandations de l'AFSSAPS) [123] :

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à 6 mois après la dernière injection d'anti-TNF alpha.

1. En cas de suspicion de tuberculose, vous devez réaliser les examens suivants

- Recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, IDR à la tuberculine, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique
- Les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques Attention : un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif chez les patients immunodéprimés ou sévèrement malades.

2. Le traitement curatif :

Quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois [l'éthambutol étant particulièrement utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance (patient originaire d'un pays d'endémie)], poursuivis ensuite par une bithérapie : rifampicine + isoniazide.

Le traitement peut être simplifié par l'utilisation de l'ERIP-K4® (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) pendant les deux premiers mois, puis Rifinah® : 2 cp/j pendant 4 mois.

3. La durée totale du traitement antituberculeux dépend de la localisation :

- Tuberculose pulmonaire ou mono ganglionnaire : 6 à 9 mois
Tuberculose disséminée ou pluri ganglionnaire : 9 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable)
- Tuberculoses osseuses ou neuroméningée : 12 mois au moins.

4. La surveillance du traitement :

Elle est celle d'un traitement antituberculeux classique. Un contrôle de la négativité de l'expectoration est utile vers le 15^{ème} jour dans les formes initialement bacillifères.

5. Quand reprendre le traitement par anti-TNF α ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'antiTNFalpha avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'antiTNF alpha est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK).

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par anti-TNF alpha.

6. Un traitement corticoïde local ou général peut-il être prescrit ?

Il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie intra-articulaire ou par voie générale. Elle est même indiquée dans certaines formes graves de tuberculose (méningite, péricardite, miliaire sévère). Elle peut cependant s'avérer moins efficace du fait de l'administration concomitante de rifampicine qui augmente le métabolisme des corticoïdes.

Annexe 4 : Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique [73] :

Vaccins		Recommandations et schémas de vaccination
VACCINS VIVANTS ATTENUÉS		
BCG		Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole 1		Contre-indiqué (Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement)
Varicelle 1,2		Contre-indiqué (Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement)
Rotavirus		Contre-indiqué
Grippe saisonnière (vaccin nasal)		Contre-indiqué
Flèvre jaune		Contre-indiqué (Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement)
VACCINS INACTIVES ET SOUS UNITAIRES		
Diphtérie-tétanos-polio coqueluche		Chez le nourrisson (DTCaP) Schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappels à 6 ans (DTCaP), 11-13 ans, 25 ans (dTcaP) puis tous les 10 ans (dTP).
<i>Haemophilus influenzae</i> de type b		Chez le nourrisson Schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11

	mois.
Hépatite B	Mêmes recommandations qu'en population générale.
Méningocoque conjugué :	
- Méningocoque C	Mêmes recommandations qu'en population générale.
- Méningocoque B	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnes des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment par éculizumab (Soliris®) - les personnes porteuses d'un déficit en properdine - les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle - les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Méningocoque A,C,Y,W	<p>A partir de l'âge de 1 an, en fonction de l'évolution de l'AMM des vaccins disponibles si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; - traitement par inhibiteur du C5a (Soliris®).
Pneumocoque	<p>Recommandé chez tous les patients (enfants et adultes).</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent :

Papillomavirus humains	<p>schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. - 1 dose de vaccin polyosidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.</p>
Grippe saisonnière (vaccin injectable)	<p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) Vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés 1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.</p>
Hépatite A	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p> <p>Pour tous les patients (enfants et adultes) chaque année selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur.</p> <p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p>

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. **J-L. Teillaud. Qu'est-ce qu'une biothérapie ?**
L'exemple des anticorps monoclonaux.
Presse Med. 2009; 38: 825-831
- [2]. **Bonnotte B. Pathogenic mechanisms of autoimmune diseases**
La revue de médecine interne 31 S (2010) S292- S295
- [3]. **Arnaud L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z.**
Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ?
Presse Med. 2009; 38:749-760
- [4]. **Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.**
Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: A 2014 update
Rev Med Interne (2013)
- [5]. **Kemta Lekpa F, Farrenq V, Canouï-Poitrine F, Paul M et al.**
Manque d'efficacité de l'abatacept dans le traitement des
spondylarthropathies axiales réfractaires aux anti-TNF alpha.
Revue du rhumatisme 80 (2013) 46-49
- [6]. **Yamada A, Salama AD, Sayegh MH.**
The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and
transplantation.
J Am Soc Nephrol 2002;13:559-75.
- [7]. **Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K et al.**
Efficacy of a novel pegylated humanized anti-tnf fragment (cdp870) in
patients with rheumatoid arthritis: a phase ii double-blinded, randomized,
dose-escalating trial.
Rheumatology (Oxford) 2002; 41:1133-7.

- [8]. **Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P et al.**
Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.
Arthritis Rheum 2008; 58:964-75
- [9]. **Clavel G, Thiolat A, Boissier MC.**
Les dernières interleukines pour de nouvelles fonctions en rhumatologie : de l'IL-34 à l'IL-38 ou « Les interleukines font leurs grands numéros »
Revue du rhumatisme 80 (2013) 553-558
- [10]. **Johnson PWM, Glennie M J.**
Rituximab: mechanisms and applications
British Journal of Cancer (2001) 85(11), 1619-1623
- [11]. **Legendre P, Mouthon L.**
Indications du Rituximab au cours des maladies auto-immunes. La Revue de médecine interne 35S (2014) ;A10-A15.
- [12]. **Sibilia J, Sordet C.**
Le Rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. La revue de médecine interne 26 (2005) 485-500.
- [13]. **Tobinai K.**
Subcutaneous Rituximab: a practical approach?
Lancet Oncol 2014;15(3):254-5
- [14]. **Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC et al.**
Safety of patients receiving Rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials.
J Rheumatol 2010;37(3):558-67

- [15]. **Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC et al.**
B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term
Follow-up and predictors of response.
Ann Rheum Dis 2007;66(9):1259-62.
- [16]. **Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K et al.**
Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with Rituximab: results of a
randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Ann Rheum Dis 2008;67(11): 1541 -4
- [17]. **Shetty S, Ahmed AR.**
Preliminary analysis of mortality associated with Rituximab use in AI
diseases.
Autoimmunity 2013;46(8):487-96
- [18]. **Hans-Peter T, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M et al.**
Safety and clinical outcomes of Rituximab therapy in patients with different
autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID)
Arthritis Research & Therapy 2011
- [19]. **Terrier B, Pol S, Thibault V, Gottenberge J-E, Cacoub P,**
Groupe d'étude et de recherche en médecine interne et maladies
infectieuses sur le virus de l'hépatite C (GERMIVIC). Prise en charge du
risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients traités par
immunosuppresseurs et immunomodulateurs en médecine interne :
données de l'enquête REACTI-B et proposition d'un algorithme de prise en
charge.
La Revue de médecine interne 33 (2012) 4-12.

[20]. Dougados M.

Du bon usage des anti-TNF dans les maladies auto-immunes.

La Revue de médecine interne 35S (2014) ;A8-A9.

[21]. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.

Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.

J Pharm Sci 93,2645–2668.

[22]. Hehlhans T, Männel DN.

The TNF-TNF receptor system.

BiolChem2002; 383:1581 –5

[23]. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P.

Tumor necrosis factor signaling CellDeath Differ

Nature Publishing Group 2003 ; 10, 45–65

[24]. Papadakis KA, Targan SR.

Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors.

Gastroenterology2000; 119: 1148–57

[25]. Tracey D, Lars Klareskog b , Eric H. Sasso c , Jochen G. Salfeld et al.

Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A

Comprehensive review.

Pharmacology & Therapeutics 117 (2008);244–27

[26]. Lipsky P, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE et al.

Infliximab and méthotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.

N Engl J Med 2000; 343:1594–602

- [27]. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF et al.**
Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.
The Lancet 2002; 359:1541 -9.
- [28]. **Mariette X.**
Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies.
Rev Rhum [Ed Fr]2002; 69: 982-91
- [29]. **Weinblatt ME, Kremer Joel M, Bankhurst Arthur D, Bulpitt Ken J.**
A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate.
N Engl J Med 1999; 340:256-9
- [30]. **Demoly P.**
Allergies aux médicaments des biothérapies : les données épidémiologiques.
Revue française d'allergologie 49 (2009) 264-271
- [31]. **Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E et al.**
Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor α - neutralizing agent.
N England J Med 2001; 345:1098-2104

[32]. Cantini F, Niccoli L, Goletti D.

Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical

Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance.

The Journal of Rheumatology Supplement 2014; 41 Suppl 91;

doi:10.3899/jrheum.140102

[33]. Hochberg M.C., Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE.

The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel Seminar Arthritis Rheum 2005; 34:819-836

[34]. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ et al.

Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for Inflammatory arthritides.

Arthritis & Rheumatism 2001; 44:2862-9

[35]. Takeuchi, M, Kezuka, T, Sugita S, Keino, et al.

Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet's Disease: A Multicenter Study.

Ophthalmology (2014), 121,1877-1884

[36]. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M et al.

Adalimumab for the Treatment of Behçet's Disease: Experience in 19 Patients.

Rheumatology (2012), 51, 1825-1831

[37]. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E and Sfikakis PP.

Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients.

Seminars in Arthritis and Rheumatism (2011), 41,61 -70

- [38]. **Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, et al.**
Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders.
Ophthalmology (2014), 121,785-796.e3.
- [39]. **Nesibe KY, Hatice Ş, Hatice I, Zuhail Ö et al.**
Biologic Agents in Behçet's Disease: Our Experience and Review of the Literature. Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, 2015, 5,97-103.
- [40]. **Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O.**
Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.
Presse Med. 2009; 38:774-787
- [41]. **Davis JCJr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, et al.**
Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis : a randomized, controlled trial.
Arthritis Rheum 2003;48:3230-6.
- [42]. **Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J et al.**
ATLAS Study Group. Efficacy and safety of Adalimumab in patients with ankylosing spondylitis : results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum 2006;54:2136-46.

[43]. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P et al.

Efficacy and safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period.

Arthritis Care & Research 2008;59:1270–8.

[44]. Davis JCJr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M et al.

Efficacy and safety of up to 192 weeks of Etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis.

Ann Rheum Dis 2008;67:346– 52.

[45]. Phama T, Fautrelb B, Dernisc E, GoupilleP et al.

Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents

anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : mise à jour 2007.

Revue du Rhumatisme 74 (2007);1312–1322.

[46]. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, et al.

Outcome of pregnancy in women receiving Infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis.

Am J Gastroenterol. 2004 Dec;99(12):2385–92.

[47]. Guglielmi L, Les cytokines et leurs récepteurs.

Masters LMD en immunopathologie, Université de Montpellier.

Disponible sur :

(http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Cytokines.pdf). Consulté le 12.11.2016.

- [48]. Scheller J , Chalaris A , Schmidt-Arras D , Rose-John S.
The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6.
Biochimica et Biophysica Acta 1813 (2011) 878-888.
- [49]. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.
Anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab, for the treatment of
autoimmune diseases.
FEBS Letters 585 (2011) ;3699-3709
- [50]. Harifi G, Chatelus E, Sordet C, Gottenberg JE et al.
De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le
Tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines.
Revue du Rhumatisme 77 (2010) ;S32-S40.
- [51]. European Medicines Agency.
RoActemra (Tocilizumab): summary of product characteristics [online].
[http:// www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf)
- [52]. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.
Long-term safety and efficacy of Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor
monoclonal
antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the
STREAM study):
evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study.
Ann Rheum Dis 2009;68:1580-4.

- [53]. **Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al.**
Interleukin-6 receptor inhibition with Tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the Tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study.
Arthritis Rheum 2008;58:2968-80.
- [54]. **Van Vollenhoven R, Siri D, Furie R, et al.**
Long-term safety and tolerability of Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and mean treatment duration of 2.4 years.
Arthritis Rheum 2009;60(Supplement):S731.
- [55]. **Smolen J, Beaulieu AD, Dirranian A, et al.**
Safety of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase III clinical trials.
Arthritis Rheum 2008;58 (Suppl):S784
- [56]. **An MM, Zou Z, Shen H, et al.**
The addition of Tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Eur J Clin Pharmacol 2010;66:49-59.
- [57]. **Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al.**
Effect of interleukin-6 receptor inhibition with Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.
Lancet 2008;371:987-97

[58]. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.

IL-6 receptor inhibition with Tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial.

Ann Rheum Dis 2008;67:1516-23.

[59]. Omata Y, Nakamura I, Matsui T, et al.

Neutropenia induced by anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab.

Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):582.

[60]. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al.

Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of Tocilizumab.

Ann Rheum Dis 2007;66:1162-7.

[61]. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al.

Study of active controlled Tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an adequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.

Mod Rheumatol 2009;19:12-9.

[62]. Jones G, Sebba A, Gu J, et al.

Comparison of Tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study.

Ann Rheum Dis 2010;69:88–96.

[63]. P. Kieffer , O. Hirschberger , E. Ciobanu , F. Jaeger–Bizet et al.

Efficacité clinique et biologique du Tocilizumab au cours de la maladie de Horton : à propos de trois observations et revue de la littérature. La Revue de médecine interne 35 (2014)56–59.

[64]. Seitz M, Reichenbach S, HM. Bonel, Adler S et al.

Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL–6 blockade
A case series.

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13156.

[65]. Gerfaud–Valentin M, Seve P, Hot A, Broussolle C et al.

Donnees actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte,

La Revue de médecine interne (2015)36 ;5 ; 319–327

[66]. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I et al.

Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series.

Clin Rheumatol 2013;33:49–55.

- [67]. **Ortiz–Sanjuán F, Blanco R, Calvo–Rio V, Narvaez J et al.**
Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment–Refractory Adult–Onset Still’s Disease: Multicenter Retrospective Open–Label Study of Thirty–Four Patients.
Arthritis Rheumatol 2014;66:1659–65.
- [68]. **Akman–Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yesilot N et al.**
Interleukin–6 in neuro–Behçet’s disease: association with disease subsets and longterm outcome.
Cytokine 2008;44(3):373–6.
- [69]. **Shapiro LS, Farrell J, Haghighi AB.**
Tocilizumab treatment for neuro–Behçet’s disease, the first report.
Clin Neurol Neurosurg 2012;114(3):297–8.
- [70]. **Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K et al.**
A case of Behçet’s disease treated with a humanized anti–interleukin–6 receptor antibody, Tocilizumab.
Mod Rheumatol 2012;22(2):298–302.
- [71]. **Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G et al.**
Tocilizumab for severe refractory neuro–Behçet: Three cases IL–6 blockade in neuroBehçet.
Semarthrit.2014.08.004
- [72]. **Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D.**
Traitement de la maladie de Behçet.
La Revue de médecine interne 35 (2014);126–138.

[73]. Haut Conseil de la Santé Publique.

Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Collection avis et rapports.

Décembre 2014 ;2 ème édition.

[74]. Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al.

Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases — case series from New York. *N Engl J Med* 2020;383:85–88.

[75]. Zhou Y, Fu B, Zheng X, *et al.* Pathogenic T cells and inflammatory

monocytes incite inflammatory storm in severe Covid-19 patients. *Natl*

Sci Rev, March 13, 2020. <http://doi:10.1093/nsr/nwaa041>

[76]. Covid-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Lancet 2020; 395: 1033–34.

[77]. Zhang C, Wu Z, Li J.-W, Zhao H, Wang G.-Q.

The cytokine release syndrome (CRS) of severe Covid-19 and

Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*, April 5,

2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>

[78]. Xu X, Han M, Li T, *et al.*

Effective treatment of severe Covid-19 patients with

Tocilizumab. <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>

[79]. ELRHARRAS S, NIAMANE R.

Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Thèse N 69 2014.

- [80]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316307111>
- [81]. Van Assche G, Vermeire S, Noman M, Amant C, Weyts E, Vleminckx A, et al. Infliximab administered with shortened infusion times in a specialized IBD infusion unit : a prospective cohort study. J Crohns Colitis 2010 ; 4 : 329–33.
- [82]. Elhadrami¹, Mirieme Ghazi², Imane Elbouchti¹, Radouane Niamane².
Efficacité et tolérance des anti-TNF alpha dans le traitement des spondyloarthrites.
1 Service de Rhumatologie, Hôpital Ibn Tofail, CHU Mohammed VI, Marrakech – Maroc.
2 Service de Rhumatologie, Hopital Militaire Avicenne, Marrakech – Maroc.
Rev Mar Rhum 2017; 40:50–7
- [83]. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al.
Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum 2006 Jul;54(7):2136–46
- [84]. Huang F, Gu J, Zhu P et al.
Efficacy and safety of adalimumab in chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. Ann Rheum Dis 2014;730:587–94
- [85]. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr.
Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002;346:1349–56

- [86]. <https://www.researchgate.net/publication/328096282>
- [87]. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez Reino JJ.
Lipid Profile Changes in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biologic Agents and Tofacitinib in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta Analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(1):117–27.
- [88]. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al.
Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi Database Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017.
- [89]. McInnes I, Lee J, Wu W, Giles J, Bathon J, Salmon J, et al.
Lipid and inflammation parameters: a translational, randomized placebo-controlled study to evaluate effects of tocilizumab: the MEASURE study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):1441. 18. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H,
- [90]. Charlotte Girard–Guyonvarc’h, Cem Gabay*.
Les biothérapies dans la prise en charge de la maladie de Still de l’adulte .
Revue du rhumatisme xxx (2018) xxx–xxx. Service de rhumatologie, département des spécialises de médecine interne, hôpital universitaire de Genève, 26, avenue de Beau–Séjour, 1211 Genève 14, Suisse*. Accepté le 28 mars 2018.

أطروحة رقم 144/20

سنة 2020

الأدوية البيوعلاجية في الطب الباطني (بصدد 20 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/13

من طرف

الآنسة فاطمة زحلو

المزداة في 05 مارس 1994 بالريش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الأدوية البيوعلاجية - الريتوكسيماب - الطوسيليزومايل - مضاد ألفا تنف - الأمراض الممنعة للذات

اللجنة

الرئيس السيد مودن محمد كريم أستاذ في علم الطب الباطني
المشرف السيد زني علي أستاذ مبرز في علم الطب الباطني
أعضاء السيد الضو هشام أستاذ مبرز في علم أمراض الدم السريرية
 السيد قشني هشام أستاذ مبرز في علم الإنعاش والتخدير