



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2016

THESE N° 189

Les biothérapies en médecine interne

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/11/ 2016

PAR

M^{lle}. Mariem YAHYAOUI

Née le 31 Juillet 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots clés

Biothérapie – Rituximab – Anti–TNF alpha – Tocilizumab – Maladies de système.

JURY

M^{me}. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne.

PRESIDENTE

M^{me}. M. ZAHLANE

Professeur agrégé de Médecine Interne.

RAPPORTEUR

M^{me}. L. BENJILALI

Professeur agrégé de Médecine Interne.

M. M. ZYANI

Professeur agrégé de Médecine Interne.

M. H. QACIF

Professeur agrégé de Médecine Interne

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAIIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FINECH Benasser	Chirurgie – générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HADEF Rachid	Immunologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUB Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURRAHOUBAT Aicha	Pédiatrie B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RBAIBI Aziz	Cardiologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL HARRECH Youness	Urologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DÉDICACES



Je dédie cette thèse...

A mes tendres parents

Aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre fille.
Vous avez veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement
et perfection. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.
Sachez que mon amour et mon respect pour vous sont sans limites et que vous êtes pour
moi le meilleur exemple à suivre.

J'espère qu'en ce jour l'un de vos rêves se réalise à travers moi.
Je vous dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.
Puisse Dieu vous préserver et vous accorder longue vie, santé et bonheur.

A Sophía et Younes

Mes petits complices de toujours, vos venues au monde ont embelli nos vies.
J'espère avoir été pour vous la grande sœur dont vous aviez besoin.
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon amour.

A toute ma famille

Petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de mon affection

A Issa

Mon âme sœur, je ne trouverais jamais de mot pour te décrire tout l'amour et la
considération que je te porte.
Merci d'avoir été là depuis le commencement, de m'avoir épaulée, d'avoir fait preuve
d'une loyauté et d'un soutien sans faille.
Merci pour tout le bonheur dont tu me combles par ton existence, tout simplement.

A mes amis

A Saloua

Ma petite sœur, au fil des années, notre amitié s'est renforcée pour devenir ce qu'elle est
aujourd'hui, ce lien indestructible et éternel.
Je t'en remercie.

A Ghita

Ma confidente, tu as toujours su être la voix de la raison, et m'apporter sérénité et réconfort.

Merci pour ta présence rassurante et ton soutien inconditionnel.

A Hasna

Merci pour ton amitié innocente, pour tes encouragements. Tu as toujours cru en moi et vu ce que personne d'autre ne pouvait voir.

A Jabir

Mon plus vieil ami, ton dévouement, ta sincérité et ton humour me sont précieux.

Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée durant ces longues années.

A Jaouad, Mehdi, Si Mohammed, Reda, Ramia, Hicham, Ismail . . .

Votre amitié m'est tellement chère.

A la 13^{ème} promotion des internes et à tous les Amimiens, ma deuxième famille.

A toute l'équipe de médecine interne à laquelle je suis fière d'appartenir.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse: Pr. Lamiaa ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

Chef du service de Médecine Interne au CHU Mohamed VI

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous, l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités et votre soutien précieux tout au long de ces derniers mois.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A mon maître et rapporteur de thèse: Pr. Mouna ZAHLANE

Professeur de Médecine interne

Service de Médecine Interne au CHU Mohamed VI

Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines qui m'ont profondément émue resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude. Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments les meilleurs.

A mon maître et juge de thèse: Pr. Laïla BENJILALI

Professeur de Médecine interne

Service de Médecine Interne au CHU Mohamed VI

C'est pour moi un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Je vous témoigne toute ma gratitude pour les efforts

*déployés à nous former et nous encadrer au quotidien.
Je vous prie de croire l'expression de mon profond respect et admiration*

A notre maître et juge de thèse: Pr. Mohammed ZVANI

Professeur de Médecine Interne

Chef du service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne

C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir appris à aimer cette noble spécialité qu'est la Médecine interne. Le passage dans votre service, dont je garde les plus beaux souvenirs, était une source d'apprentissage inépuisable, et a conditionné l'ensemble de mon parcours médical. C'est pour moi l'occasion de vous témoigner respect et considération.

A notre maître et juge de thèse: Pr. Hassan QACIF

Professeur de Médecine interne

Service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne

Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité ; nous en avons été très touchés. Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations:

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	: Anticorps
ACG	: Artérite à cellules géantes
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
APS	: Antipaludéens de synthèse
ATI	: Anticorps anti-Infliximab
AZT	: Azathioprine
BAFF	: B-cell activating factor
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	: B-Lymphocyte Stimulator
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
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
GEPA	: Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GPA	: Granulomatose avec polyangéite
IFX	: Infliximab
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IL-6	: Interleukine 6
INF	: Interféron
JAK	: Janus kinase
Lc	: Lymphocyte
LEAD	: Lupus érythémateux aigu disséminé
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
<i>NF-κB</i>	: Nuclear factor-kappa B
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RTX	: Rituximab
SDF	: Stromal cell-derived factor
SZP	: Salazopyrine
SGS	: Syndrome de Gougerot Sjögren
SPA	: Spondylarthrite ankylosante

SSc	: Sclérodémie systémique
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
TLR	: Toll Like Receptor
TCZ	: Tocilizumab
TNF	: Tumor necrosis factor
VHB	: Virus de l'hépatite B
VR	: Vasculite rétinienne



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Critères d'inclusion	5
II. Collecte des données	5
RÉSULTATS	6
I. Epidémiologie :	7
1. Age	7
2. Sexe	7
3. Comorbidités	7
II. Indications des biothérapies	7
III. Traitements de première ligne	8
IV. Effets secondaires du traitement de première ligne	9
V. Evolution sous traitement de première ligne	10
VI. Initiation des biothérapies	10
VII. Tolérance et effets secondaires des biothérapies	17
1. Tolérance du Rituximab	17
2. Tolérance du Tocilizumab	17
3. Tolérance de l'Infliximab	17
4. Tolérance des autres biothérapies	18
VIII. Efficacité des biothérapies	18
IX. Prescription selon l'autorisation de mise sur le marché	21
DISCUSSION	22
I. Généralités	23
1. Physiopathologie des maladies auto-immunes	23
2. Rappel immunologique	24
3. Historique des biothérapies	28
4. Nomenclature des biothérapies	30
5. Mécanisme d'action des biothérapies	30
6. Classification des biothérapies	31
II. Le Rituximab	35
1. Mécanismes d'action du Rituximab	35
2. Modalités de prescription	39
3. Tolérance du Rituximab	39
4. Efficacité du Rituximab dans les maladies auto-immunes	42
5. Utilisation du Rituximab chez la femme enceinte	42
III. Les anti-TNF alpha	43
1. Biologie du TNF alpha	43
2. Actions des anti-TNF alpha	46
3. Modalités de prescription des anti-TNF alpha	47
4. Surveillance du traitement par anti-TNF alpha	48

5. Tolérance des anti-TNF alpha	49
6. Efficacité des anti-TNF alpha	53
7. Anti-TNF alpha et grossesse	54
IV. Le Tocilizumab.....	55
1. Production et rôles de l'interleukine 6	55
2. Structure et mécanismes d'action du Tocilizumab.....	57
3. Présentation et modalités de prescription du Tocilizumab	58
4. Tolérance du Tocilizumab	58
5. Efficacité du Tocilizumab	62
V. Gestion et dépistage du risque de réactivation d'une infection par le virus de l'hépatite B sous biothérapies	65
VI. Particularités de la vaccination des patients sous biothérapies	67
1. Avant de démarrer le traitement par biothérapies.....	68
2. Pendant le traitement par biothérapies	69
3. Après le traitement par biothérapies	69
VII. Indications hors AMM des biothérapies en médecine interne	69
1. Syndrome de Goujerot Sjögren primitif	69
2. Le lupus systémique	73
3. La sclérodémie systémique	78
4. L'artérite à cellules géantes	80
5. Les vascularites ANCA-positives	81
6. La maladie de Behçet	84
7. La maladie de Still de l'adulte	86
8. Le purpura thrombopénique immunologique	88
CONCLUSION.....	90
ANNEXES.....	92
RÉSUMÉS.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	111



INTRODUCTION



Les biothérapies sont considérées comme une véritable révolution thérapeutique. Ces molécules obtenues par génie biologique, ont pu voir le jour grâce aux progrès considérables réalisés dans les domaines de biologie moléculaire et d'immunologie. Leur utilisation première était limitée aux milieux d'oncologie, hématologie et de transplantation. Mais depuis leur avènement au cours des deux dernières décennies, elles ont pu enrichir l'arsenal thérapeutique utilisé au cours des maladies systémiques, qu'elles soient auto-immune ou auto-inflammatoire.

Ces traitements doivent leurs effets thérapeutiques à leur action modulatrice sur les différents acteurs et voies de la réponse immunitaire. Ils sont classés selon leur cible, parmi les molécules développées, nous disposons dans notre pays du Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20 utilisé initialement dans le traitement des lymphomes. Ainsi que des inhibiteurs du TNF alpha : Adalimumab, Infliximab et Etanercept. Et enfin de l'inhibiteur de l'interleukine 6 : Tocilizumab.

Ces molécules ont amené un nouvel espoir dans le traitement des maladies de système, notamment dans certains cas réfractaires aux traitements conventionnels. Elles peuvent également contribuer à l'épargne cortisonique chez des patients présentant une corticodépendance à de fortes doses. Tout ceci permet d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients.

Aussi séduisantes soient-elles, 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 et enfin, les biothérapies utilisées actuellement en médecine interne sont pour la plupart prescrites en dehors de toute autorisation de mise sur le marché.

Le but de ce travail est de décrire l'utilisation en pratique quotidienne de ces traitements biologiques, chez des patients suivis au service de médecine interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, d'en évaluer l'efficacité et la tolérance, et d'en préciser les principales indications.



Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur 8 ans: de Janvier 2008 à Septembre 2016, portant sur 34 dossiers de patients traités par biothérapies, toutes indications confondues, au service de Médecine interne de l'Hôpital Arrazi du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

I. Critères d'inclusion :

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

II. Collecte des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux archivés au service de Médecine interne. A l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte 5 rubriques (annexe 1).



RÉSULTATS



I. Epidémiologie :

1. Age :

L'âge moyen de nos malades était de 42.50 ans, avec des extrêmes allant de 20 à 68 ans.

2. Sexe :

Nous avons retrouvé une nette prédominance féminine avec 25 femmes, soit 73.52 % de l'échantillon étudié, contre 9 hommes soit 26.47 %.

3. Comorbidités :

Il a été noté la présence de comorbidités chez 8 patients, soit 23.52 % 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
Hypertension artérielle	4	11.76 %
Diabète	2	5.88 %
Asthme	1	2.94 %
Maladie cœliaque	1	2.94 %

II. Indications des biothérapies :

Les biothérapies ont été administrées devant 11 pathologies différentes, notamment : le syndrome de Goujerot Sjögren dans ses deux formes : primitive et secondaire, le lupus systémique, la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Behçet, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa), l'artérite à cellules

géantes, la granulomatose avec polyangéite, la maladie de Still de l'adulte et le purpura thrombopénique auto-immun. Elles sont regroupées dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des pathologies

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Connectivites		
Syndrome de Sjögren	9	29.47 %
Primitif	4	11.76 %
Secondaire	5	14.70 %
Lupus systémique	5	14.70 %
Sclérodermie	1	2.94 %
Rhumatismes inflammatoires chroniques		
Polyarthrite rhumatoïde	9	26.47 %
Spondylarthrite ankylosante	7	20.58 %
Vascularites		
Maladie de Behçet	4	11.76 %
Artérite à cellules géantes	2	5.88 %
Granulomatose avec polyangéite	1	2.94 %
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	1	2.94 %
Autres		
Maladie de Still de l'adulte	2	5.88 %
Purpura thrombopénique	1	2.94 %

III. Traitements de première ligne :

La corticothérapie représentait le traitement le plus utilisé avant l'instauration de la biothérapie, 27 malades soit 79.41 % de la population était toujours sous corticothérapie au moment d'instaurer les biothérapies.

Seize patients étaient sous methotrexate, soit 47.05 %. Le cyclophosphamide était prescrit chez 32.35 % des patients et l'azathioprine dans 17.64 % des cas (Figure 1).

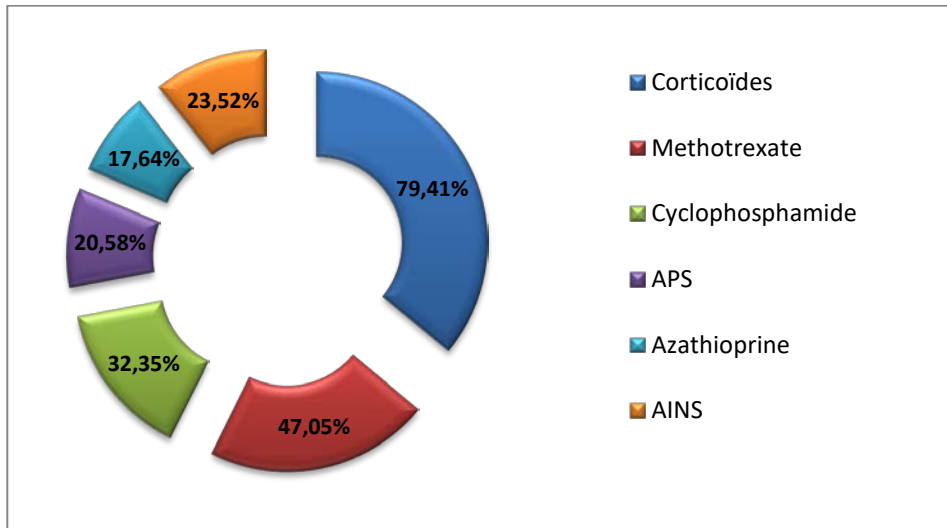


Figure 1: Types de traitements administrés avant la biothérapie

IV. Effets secondaires du traitement de première ligne :

Les effets secondaires de la corticothérapie sont en tête des effets indésirables observés, représentés notamment par : le diabète cortico-induit chez 2 patients soit 5.88 % des patients étudiés, l'ostéoporose cortisonique chez 2 patients également et l'ostéonécrose aseptique chez 1 malade (2.94 %). Les autres effets observés se résument à l'intolérance digestive faisant suite au traitement par methotrexate, chez 2 patients (Figure 2).

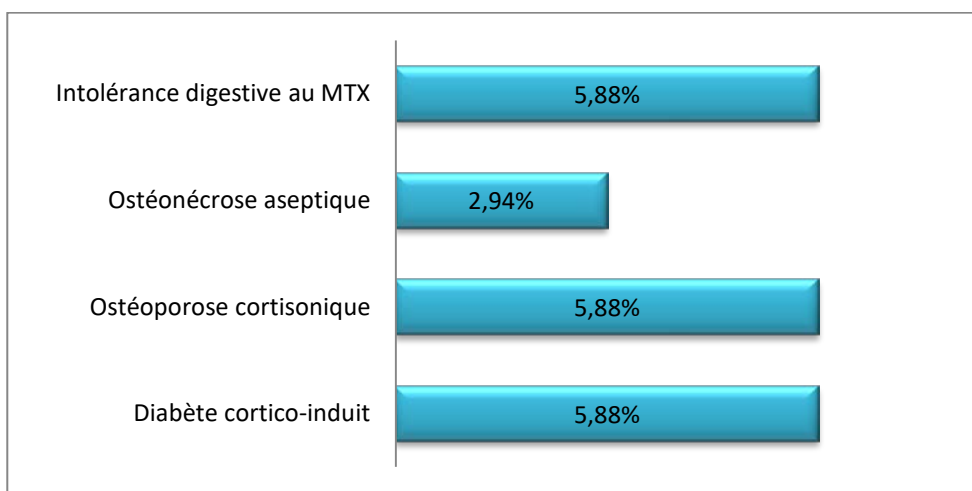


Figure 2 : Effets secondaires du traitement de 1^{ère} ligne

V. Evolution sous traitement de première ligne :

L'évolution des traitements conventionnels chez l'échantillon étudié, 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 29 malades (85.29 %) et la corticodépendance à de fortes doses de corticoïdes chez 5 patients (14.70 %) (Figure 3).

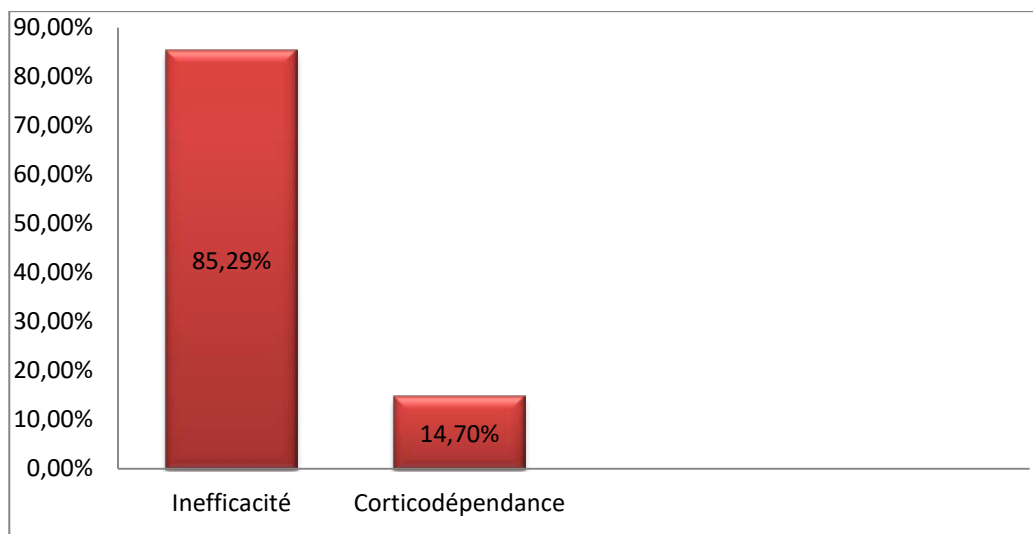


Figure 3: Evolution sous traitement de 1ère ligne

VI. Initiation des biothérapies :

Les biothérapies introduites étaient : le Rituximab chez 17 patients (50 %), le Tocilizumab chez 7 patients (20.58%), l'Infliximab chez 6 patients (17.64 %), l'Adalimumab et l'Etanercept chez 2 patients chacun (5.88 %) (Tableau III, Figure 4).

Le délai moyen d'introduction des biothérapies était de 4.9 années, avec des extrêmes allant de 05 mois à 13 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 (%)
Rituximab	17	50
Tocilizumab	7	20.58
Infliximab	6	17.64
Adalimumab	2	5.88
Etanercept	2	5.88

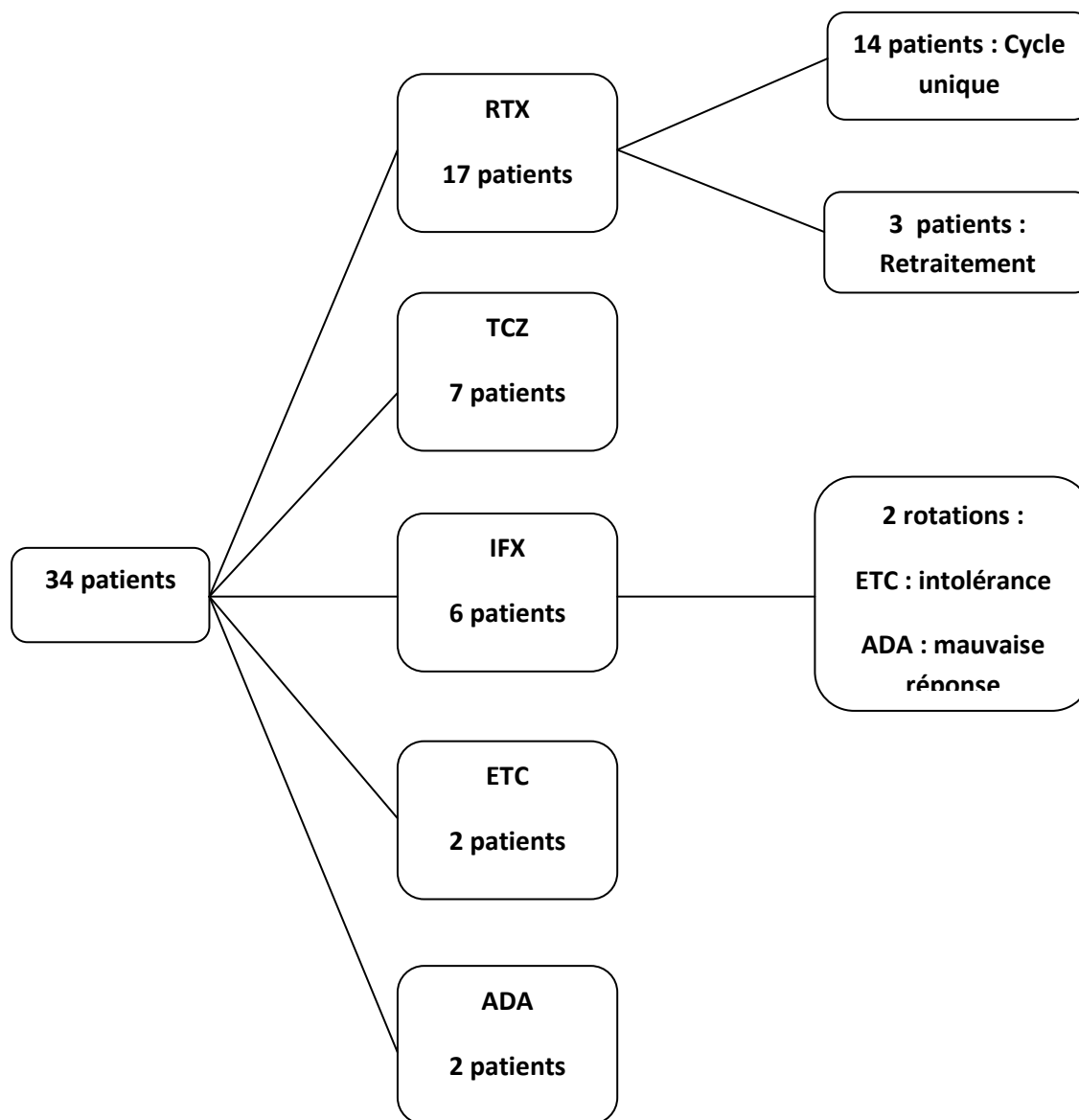


Figure 4 : Flow chart des biothérapies

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies

Diagnostic	Patient	Sexe	Age (années)	Type d'atteinte	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
SGS	Patient 4	F	62	Atteinte respiratoire	CTC, CYC, AZT	Inefficacité	RTX	MDD
SGS	Patient 10	F	38	Atteinte neurologique centrale	CTC	Inefficacité	RTX	05 mois
SGS	Patient 14	F	57	Atteinte articulaire Atteinte neurologique périphérique	MTX, APS, AINS	Inefficacité	RTX	15 ans
SGS	Patient 18	F	54	Atteinte neurologique centrale	CTC, CYC	Corticodépendance	RTX	07 ans
LEAD	Patient 5	F	36	Atteinte rénale	CTC, CYC, APS	Inefficacité	RTX	MDD
LEAD	Patient 16	F	40	Atteinte cutanée sévère	CTC, APS	Inefficacité	RTX	MDD
LEAD + SGS	Patient 17	F	49	Atteinte articulaire corticodépendante Syndrome sec oculaire et buccal	CTC, MTX, APS	Corticodépendance	RTX	03 ans
LEAD + SGS	Patient 26	F	36	Atteinte rénale Syndrome sec oculaire et buccal	CTC, CYC, APS	Inefficacité	RTX	02 ans

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies « suite »

Diagnostic	Patient	Sexe	Age	Type d'atteinte	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
PR + SGS	Patient 3	F	49	Atteinte articulaire érosive Atteinte respiratoire	CTC, CYC, AZT, MTX	Corticodépendance	RTX	MDD
PR	Patient 11	F	57	Atteinte articulaire destructrice	CTC, SZP, MTX, AINS	Inefficacité	RTX	09 ans
PR + LEAD	Patient 12	M	42	Atteinte articulaire destructrice Atteinte cutanée, immunologique, articulaire et hématologique	CTC, MTX, APS	Inefficacité	RTX	02 ans
PR + SGS + SSc	Patient 15	F	20	Atteinte articulaire destructrice Syndrome sec oculaire et buccal Sclérodactylie	CTC, MTX, Colchicine	Inefficacité	RTX	MDD
PR + SGS	Patient 20	F	48	Atteinte articulaire active Atteinte neurologique périphérique	CTC, MTX, APS	Inefficacité	RTX	02 ans

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies « suite »

Diagnostic	Patient	Sexe	Age	Type d'atteinte	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
PR + ACG	Patient 22	F	68	Atteinte articulaire destructrice Céphalées, aortite	CTC, CYC, MTX	Corticodépendance	TCZ	MDD
PR	Patient 23	M	52	Atteinte articulaire destructrice	CTC, MTX	Inefficacité	TCZ	10 ans
PR	Patient 25	F	34	Atteinte articulaire destructrice	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	RTX	08 ans
PR	Patient 33	F	56	Atteinte articulaire active	CTC, MTX	Inefficacité	TCZ	07 ans
SPA	Patient 6	F	37	Atteinte axiale avec handicap fonctionnel	AINS	Inefficacité	IFX	MDD
SPA	Patient 7	M	30	Atteinte axiale et périphérique avec handicap fonctionnel	MTX, AINS	Inefficacité	ETC	MDD
SPA	Patient 8	F	52	Atteinte axiale avec handicap fonctionnel	CTC, AINS, SZP	Inefficacité	IFX	MDD

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies « suite »

Diagnostic	Patient	Sexe	Age	Type d'atteinte	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
SPA	Patient 13	F	28	Atteinte axiale et périphérique Atteinte oculaire	MTX, AINS	Inefficacité	IFX	MDD
SPA	Patient 21	H	32	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante Atteinte oculaire	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	ETC	MDD
SPA	Patient 27	F	47	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante	CTC, MTX, AINS, SZP	Inefficacité	ADA	10 ans
SPA	Patient 32	H	32	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante	CTC, MTX	Inefficacité	ADA	02 ans
MB	Patient 1	F	26	Atteinte neurologique	CTC, CYC, AZT, colchicine	Corticodépendance	TCZ	13 ans
MB	Patient 29	H	27	Atteinte oculaire (VR) et neurologique	CTC, CYC, AZT, colchicine	Inefficacité	IFX	03 ans
MB	Patient 30	H	42	Atteinte oculaire (VR)	CTC, CYC, colchicine	Inefficacité	IFX	02 ans
MB	Patient 31	H	26	Atteinte oculaire (VR)	CTC, CYC, AZT, colchicine	Inefficacité	IFX	01 an
ACG	Patient 28	F	68	Aortite	CTC	Corticodépendance	TCZ	01 an

Tableau IV : Indications et délais d'instauration des biothérapies « suite »

Diagnostic	Patient	Type d'atteinte	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Evolution	Biothérapie	Délai d'initiation de la biothérapie
GEPA	Patient 2	Atteinte cardiaque	CTC, CYC, AZT	Inefficacité	RTX	MDD
GPA	Patient 19	Atteinte rénale	CTC, CYC, AZT	Inefficacité	RTX	03 ans
MSA	Patient 24	Atteinte articulaire réfractaire	CTC, MTX, AINS	Inefficacité	TCZ	10 mois
MSA	Patient 34	Atteinte articulaire réfractaire	CTC, MTX, SZP	Inefficacité	TCZ	03 ans
PTI	Patient 9	Thrombopénie périphérique	CTC	Inefficacité	RTX	MDD

VII. Tolérance et effets secondaires des biothérapies :

Des effets secondaires ont été observés chez 5 patients, soit 14.70 % du groupe étudié. Aucun décès n'a été observé dans notre série.

1. Tolérance du Rituximab :

Sur les 17 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.

Aucun cas de réactivation de tuberculose n'a été observé chez les deux patients ayant une tuberculose ancienne traitée, avec un recul de 19 ans.

2. Tolérance du Tocilizumab :

Sept patients étaient traités par Tocilizumab, une réaction anaphylactique sévère est survenue chez une patiente immédiatement après le début de la 4^{ème} perfusion, nécessitant l'arrêt définitif du traitement.

Un cas de dyslipidémie sous Tocilizumab a été observé.

3. Tolérance de l'Infliximab :

Six patients avaient reçu l'Infliximab. Des effets secondaires ont été observés chez deux patientes.

Il s'agissait dans le premier cas d'un choc anaphylactique survenu à la deuxième perfusion (S2), d'évolution favorable, ayant nécessité l'arrêt définitif de l'Infliximab.

Le deuxième cas correspondait à une pleuro-péricardite tuberculeuse déclarée à la 3^{ème} perfusion, 6 semaines après le début du traitement.

4. Tolérance des autres biothérapies :

L'Etanercept a été prescrit chez deux patients et l'Adalimumab chez deux patients, sans survenue d'effets secondaires.

Tableau V : Effets indésirables survenus sous biothérapies

Molécule utilisée	Effet secondaire observé	Délai de survenue sous traitement	Arrêt définitif
Rituximab	Pic hypertensif	Immédiat	Non
Tocilizumab	Réaction anaphylactique	4 ^{ème} mois de traitement	Oui
	Dyslipidémie	8 ^{ème} mois de traitement	Non
Infliximab	Choc anaphylactique	A 15 jours du début du traitement	Oui
	Pleuro-péricardite tuberculeuse	A la 6 ^{ème} semaine du début du traitement	Oui

VIII. Efficacité des biothérapies :

Après l'initiation des biothérapies, 22 malades (67.70 %) sont entrés en rémission, qui était définie par la régression des signes cliniques et paracliniques de l'activité de la maladie, et ont vu leurs doses de corticoïdes diminuées, jusqu'à l'arrêt pour 4 d'entre eux (11.76 %).

Une rechute était observée chez 6 patients (17.64 %). Le traitement était inefficace chez 3 malades (8.82 %), et une intolérance a été objectivée chez 3 patients (8.82 %) (Figure 5, Tableau VI).

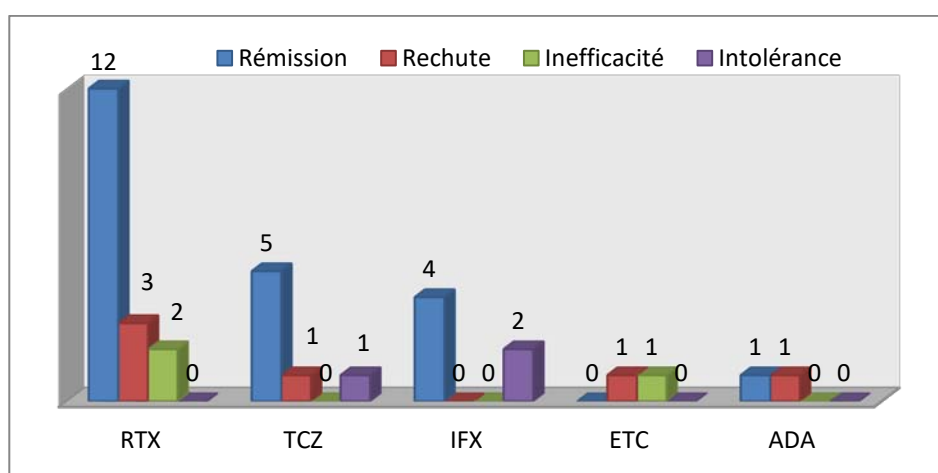


Figure 5: Efficacité des molécules de biothérapies utilisées

Tableau VI : Evolution des cas sous biothérapies

Diagnostic	Patient	Type d'atteinte	Biothérapie	Evolution
SGS	Patient 4	Atteinte respiratoire	RTX	Rechute
SGS	Patient 10	Atteinte neurologique centrale	RTX	Rémission
SGS	Patient 14	Atteinte articulaire Atteinte neurologique périphérique	RTX	Rémission
SGS	Patient 18	Atteinte neurologique centrale	RTX	Rémission
LEAD	Patient 5	Atteinte rénale	RTX	Inefficacité
LEAD	Patient 16	Atteinte cutanée sévère	RTX	Rechute
LEAD + SGS	Patient 17	Atteinte articulaire corticodépendante Syndrome sec oculaire et buccal	RTX	Rémission
LEAD + SGS	Patient 26	Atteinte rénale Syndrome sec oculaire et buccal	RTX	Inefficacité
PR + SGS	Patient 3	Atteinte articulaire érosive Atteinte respiratoire	RTX	Rémission
PR	Patient 11	Atteinte articulaire destructrice	RTX	Rémission
PR + LEAD	Patient 12	Atteinte articulaire destructrice Atteinte cutanée, immunologique, articulaire et hématologique	RTX	Rémission
PR + SGS + SSc	Patient 15	Atteinte articulaire destructrice Syndrome sec oculaire et buccal Sclérodactylie	RTX	Rémission
PR + SGS	Patient 20	Atteinte articulaire active Atteinte neurologique périphérique	RTX	Rémission
PR + ACG	Patient 22	Atteinte articulaire destructrice Céphalées, aortite	TCZ	Rémission
PR	Patient 23	Atteinte articulaire destructrice	TCZ	Rechute
PR	Patient 25	Atteinte articulaire destructrice	RTX	Rémission
PR	Patient 33	Atteinte articulaire active	TCZ	Rémission

Tableau VI : Evolution des cas sous biothérapies « suite »

Diagnostic	Patient	Type d'atteinte	Biothérapie	Evolution
SPA	Patient 6	Atteinte axiale avec handicap fonctionnel	IFX	Intolérance
SPA	Patient 7	Atteinte axiale et périphérique avec handicap fonctionnel	ETC	Inefficacité
SPA	Patient 8	Atteinte axiale avec handicap fonctionnel	IFX	Intolérance
SPA	Patient 13	Atteinte axiale et périphérique Atteinte oculaire	IFX	Rémission
SPA	Patient 21	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante Atteinte oculaire	ETC	Rechute
SPA	Patient 27	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante	ADA	Rechute
SPA	Patient 32	Atteinte articulaire axiale et périphérique invalidante	ADA	Rémission
MB	Patient 1	Atteinte neurologique	TCZ	Rémission
MB	Patient 29	Atteinte oculaire (VR) et neurologique	IFX	Rémission
MB	Patient 30	Atteinte oculaire (VR)	IFX	Rémission
MB	Patient 31	Atteinte oculaire (VR)	IFX	Rémission
ACG	Patient 28	Aortite	TCZ	Rémission
GEPA	Patient 2	Atteinte cardiaque	RTX	Rémission
GPA	Patient 19	Atteinte rénale	RTX	Rémission
MSA	Patient 24	Atteinte articulaire réfractaire	TCZ	Intolérance
MSA	Patient 34	Atteinte articulaire réfractaire	TCZ	Rémission
PTI	Patient 9	Thrombopénie périphérique	RTX	Rechute

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 17 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
Maladie de Behçet - a. neurologique : 1 - a. oculaire : 3	4	PR	9
LEAD - a. cutanée sévère : 1 - a. articulaire corticodépendante : 1 - a. rénale : 1	4	SPA	7
SGS - a. respiratoire : 1 - a. SNC : 2 - a. neurologique périphérique : 1	4	GPA - a. rénale + neurologique centrale et périphérique : 1	1
MSA - a. articulaire réfractaire	2		
GEPA - a. respiratoire, cardiaque, et SNC	1		
PTI	1		
ACG corticodépendante	1		



DISCUSSION

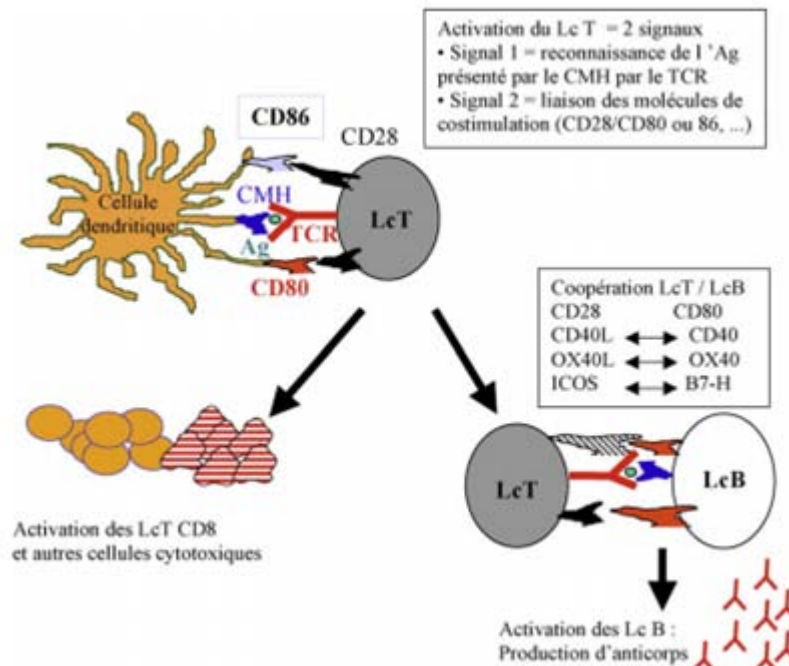


I. Généralités :

1. Physiopathologie des maladies auto-immunes :

Malgré les connaissances actuelles, la physiopathologie des MAI reste encore mal élucidée. En théorie, il s'agit d'une activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Un ou plusieurs facteurs rarement identifiés déclencheraient chez des personnes au terrain génétique particulier, une prolifération et une activation de lymphocytes T et B auto réactifs.

Cette réponse immunitaire spécifique d'antigène est orchestrée principalement par deux types de cellules: les cellules présentatrices d'Ag, particulièrement les cellules dendritiques (DC) et les lymphocytes (Lc). Ces cellules dendritiques ont pour rôle de présenter les antigènes aux lymphocytes T, ces derniers, une fois activés, vont proliférer et sécréter de nombreuses cytokines qui vont permettre l'activation de cellules cytotoxiques : macrophages, cellules natural killer (NK), la différenciation des Lc T CD8+ en Lc T cytotoxiques et l'activation des Lc B qui a aussi les capacités de présentation d'Ag et la coopération entre le Lc T et le Lc B via les molécules de costimulation va entraîner l'activation et la différenciation du Lc B en plasmocytes qui vont produire des taux élevés d'anticorps (Figure 6) [2].



B. Bonnotte / La Revue de médecine interne 31S (2010) S292–S29

Figure 6 : La réponse immunitaire

2. Rappel immunologique :

2.1. Généralités sur les immunoglobulines :

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites par les lymphocytes B, mais excrétées seulement par leur descendance plasmocytaire. Elles sont douées d'activité anticorps, c'est-à-dire capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique.

2.2. Modèle structural des immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont construites selon le même modèle de base (Figure 7). Elles comportent toutes 4 chaînes polypeptidiques groupées en deux paires identiques de tailles inégales:

- 2 chaînes lourdes dites H, pour "Heavy", d'environ 50 kD.
- 2 chaînes légères dites L, pour "Light", d'environ 25 kD.

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de leur extrémité carboxyterminale.

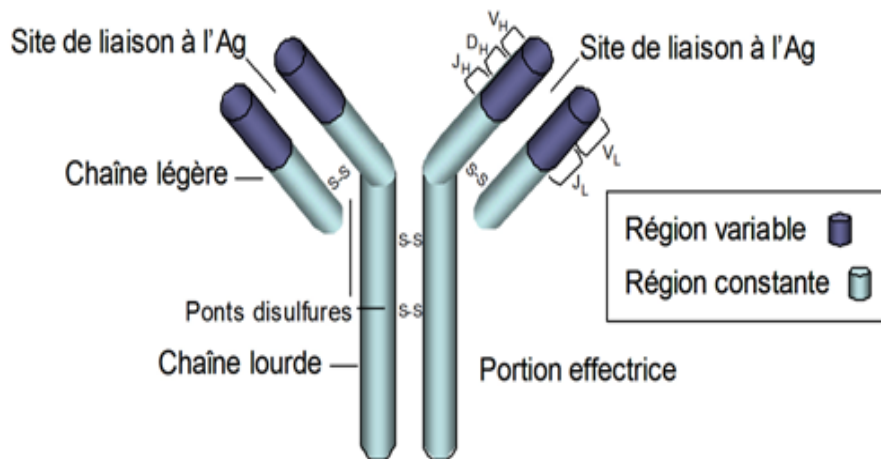


Figure 7 : Structure des immunoglobulines

a. Structure des chaînes lourdes :

Les chaînes lourdes (50 KD), environ 450–600 acides aminés, sont constituées de 2 polypeptides définissant 2 régions caractéristiques :

- Une région constante (CH) située du côté COOH-terminal, comportant une zone flexible (charnière) responsable de la forme caractéristique en Y de la molécule d'immunoglobuline.
- Une région variable (VH) située du côté du NH₂-terminal, constituée de 117 acides aminés. Ces AA sont situés dans 3 régions hypervariables : CDR (région de complémentarité, Complementarity determining region).

Entre le premier et le second segment de la région constante se trouve un court segment d'une vingtaine d'acides aminés qui contient les ponts disulfures entre les chaînes lourdes appelé région charnière et qui assure un certain degré de flexibilité.

b. Structure des chaînes légères

Les chaînes légères sont communes à l'ensemble des classes d'immunoglobulines, mais on en distingue 2 types antigéniquement différents: Kappa (Lk) et Lambda (Lλ). Le type Kappa est présent chez 60% des Ig et le type Lambda chez 40%.

- La moitié carboxyle terminale de la chaîne est dite partie constante (CL). Elle renferme 110 acides aminés.
- Les 110 premiers acides aminés situés du côté NH₂ terminale diffèrent d'une chaîne légère à une autre et constitue la partie variable (VL), qui tout comme son homologue VH possède trois régions hypervariables ou CDR situées sensiblement aux mêmes endroits que ceux de VH.

2.3. Domaines des immunoglobulines :

Chaque chaîne est formée de plusieurs domaines. Un domaine est une boucle composée d'environ 110 acides aminés (AA) reliés par un pont disulfure. Ces domaines sont de 2 types : variables et constants.

- **Au niveau des chaînes lourdes : 4 domaines (VH, CH1, CH2, CH3) (CH4 en plus pour les IgM et IgE)**
- **Au niveau des chaînes légères : 2 domaines (VL et CL)**

a. Domaines variables :

Les domaines variables des chaînes H et L (VH et VL) renferment le siège de la reconnaissance de l'épitope appelé paratope.

La spécificité de chaque immunoglobuline implique une très grande variabilité des domaines VH et VL. Cette variabilité n'est pas répartie uniformément, en effet, on distingue 3 régions hypervariables, comportant la zone de contact avec l'épitope, appelées « Complementarity Determining Regions » (CDR).

b. Domaines constants :

Les domaines constants comprennent des AA peu variables et assurent les fonctions effectrices de l'Ig. Sur la chaîne L, il existe un seul domaine constant CL, et la chaîne lourde comprend 3 ou 4 domaines constants : CH1, CH2, CH3, (CH4).

Sur certaines chaînes lourdes, il existe une région charnière qui sépare les domaines VH et CH1 des domaines CH2 et CH3.

2.4. Fonctions des immunoglobulines :

L'immunoglobuline présente une dualité structurale qui explique sa dualité fonctionnelle.

Elle remplit ainsi 2 catégories de fonctions :

- Reconnaissance de l'antigène : fonction anticorps.
- Fonctions effectrices ou biologiques.

a. Fonctions de reconnaissance de l'antigène (fonction anticorps) :

La fonction anticorps est l'aptitude de l'immunoglobuline à reconnaître spécifiquement un déterminant antigénique (épitope), cette reconnaissance est assurée par le site anticorps (paratope) situé sur le fragment Fab du côté Nh2 terminal des chaînes lourdes et légères.

b. Fonctions effectrices et activités biologiques :

Le fragment Fc des immunoglobulines est dénué de toute activité anticorps, mais il est le support de plusieurs propriétés biologiques très importantes. Certaines de ces propriétés apparaissent sur les immunoglobulines natives, d'autres ne s'extériorisent que lorsque les extrémités Fab de la molécule ont rencontré les déterminants antigéniques spécifiques qui leur correspondent.

Parmi les propriétés biologiques des immunoglobulines, on retiendra la fixation du complément, la cytophilie, le passage transplacentaire et le catabolisme.

2.5. Utilisations thérapeutiques :

Les antigènes possèdent de nombreux épitopes et donc activent plusieurs clones de lymphocytes B. Il en résulte un mélange d'Ac hétérogène chacun reconnaissant un épitope : il s'agit d'une réponse antigénique polyclonale.

Trier un Ac monoclonal de ce mélange n'est pas réalisable. On utilise alors la technique des hybridomes. Elle consiste à fusionner un lymphocyte normal activé qui produit des Ac et une cellule myélomateuse qui apporte l'immortalité, l'hybridome peut alors être cultivé indéfiniment et sécréter des anticorps monoclonaux.

3. 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 monoclonal 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 8) [1].

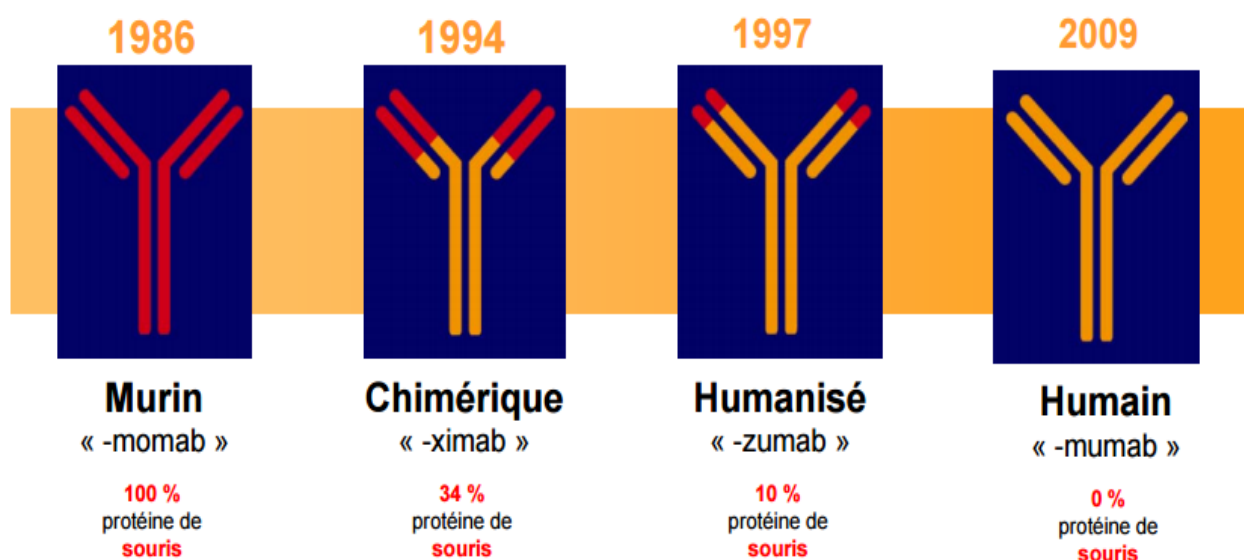


Figure 8 : Evolution des anticorps monoclonaux

4. 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).

5. Mécanisme d'action des biothérapies :

Les biothérapies correspondent à l'utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus, issus d'un organisme vivant, et ce à des fins thérapeutiques. Leur mécanisme d'action repose sur leurs propriétés intrinsèques de fixation à la cible et/ou aux effecteurs moléculaires et cellulaires [1]. 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 (Figure9) [3].

Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique actuellement sur le marché ont différents modes d'action, parfois non mutuellement exclusifs [1] :

- 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'épidermal 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 RFcg 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.

6. Classification des biothérapies :

Les différentes molécules de biothérapies disponibles peuvent être classées selon leur cible thérapeutique et leur mode d'action. (Figures 9, 10)

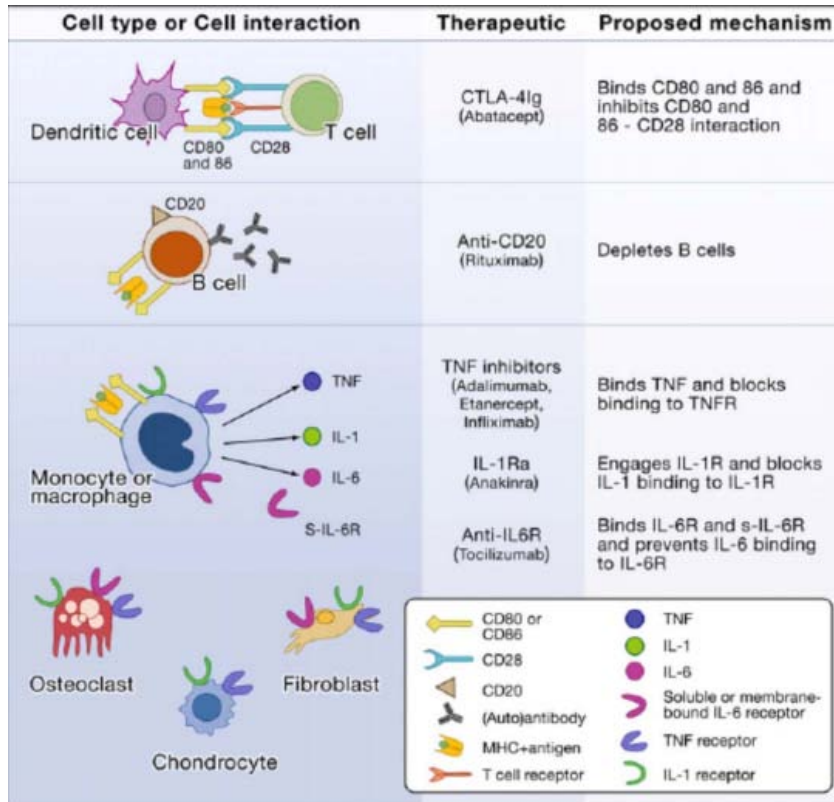


Figure 9 : Classification des biothérapies

6.1. 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. [3]
- 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]

6.2. 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. [5] [6]

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

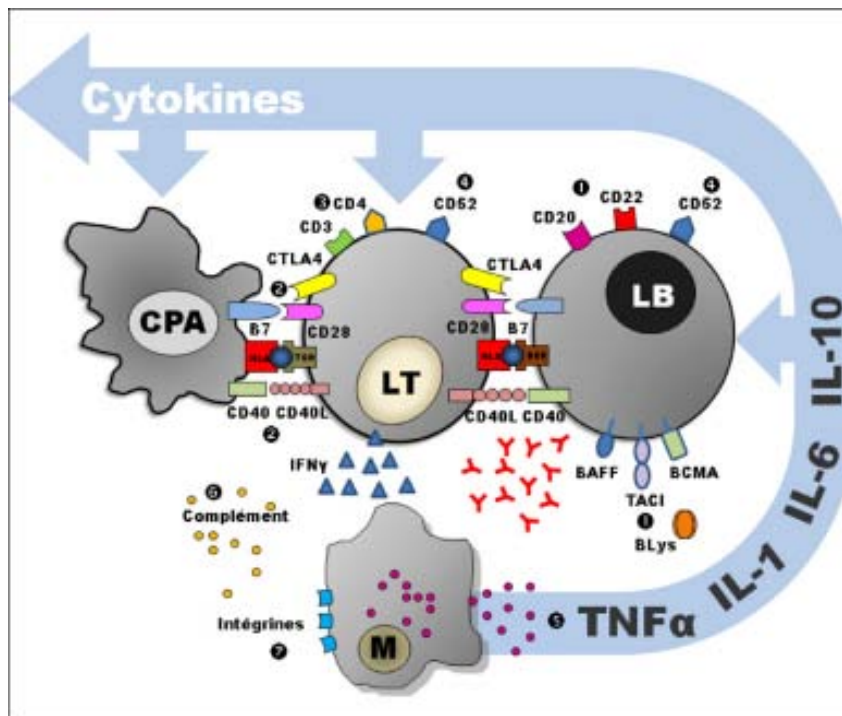
- CD52 est une glycoprotéine de surface dont la fonction n'est pas clairement établie et qui est exprimée sur des populations cellulaires très diverses (lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes, macrophages, et granulocytes). L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52, qui entraîne une déplétion 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 [3].

6.4. Les inhibiteurs du tumor necrosis factor alpha :

- Comme l'Infliximab, l'Adalimumab, le certolizumab [7] et le golimumab [8], 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.

6.5. 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. [9] 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 [3].



Arnaud L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? Presse Med. 2009; 38:749-760

Figure 10 : Cibles des biothérapies immunologiques

1 : Inhibiteurs des lymphocytes B : Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, TRU-015, epratuzumab, belimumab, atacicept, briobacept. **2 : Inhibiteurs de la costimulation :** abatacept, belatacept. **3 : Inhibiteurs des lymphocytes T :** visilizumab, orelizumab, teplizumab, NI-0401, zanolizumab. **4 : Inhibiteurs globaux des lymphocytes B et T :** alemtuzumab. **5 : Modulateurs du réseau cytokinique :** Infliximab, Adalimumab, Etanercept, certolizumab, golimumab, AME-527, anakinra, riloncept, canakinumab, daclizumab, basiliximab, mepolizumab, atlizumab, CNTO 328. **6 : Inhibiteurs du complément :** eculizumab. **7 : Inhibiteurs du recrutement cellulaire :** natalizumab.

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 11). Le fragment constant peut fixer le complément et entraîner une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

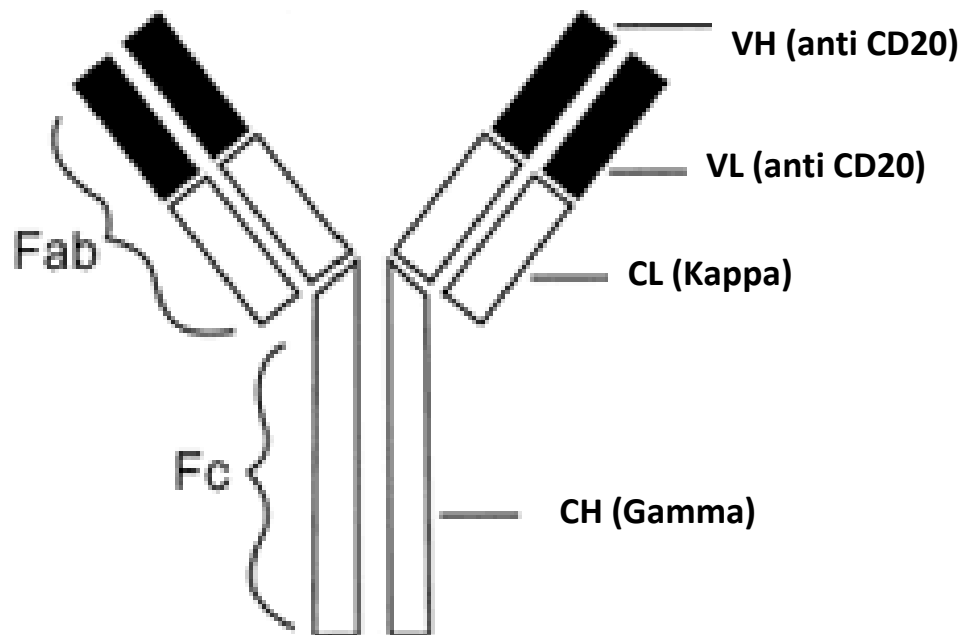


Figure 11 : Structure du Rituximab :

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 12).

Au total, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du Rituximab reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et du type d'anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé [12].

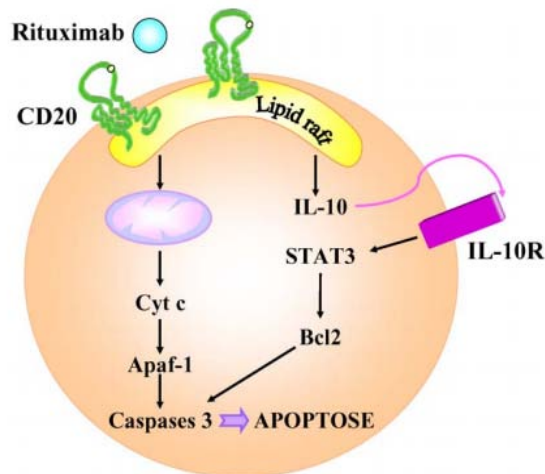


Figure 12 : Induction de l'apoptose par le Rituximab

1.2. La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC (complement-dependent cytotoxicity) :

La CDC permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de Rituximab. Ce phénomène, démontré *in vitro*, a certainement une pertinence *in vivo*, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable [12]. De plus l'activation du complément pourrait aussi expliquer certains effets indésirables.

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) (figure 13).

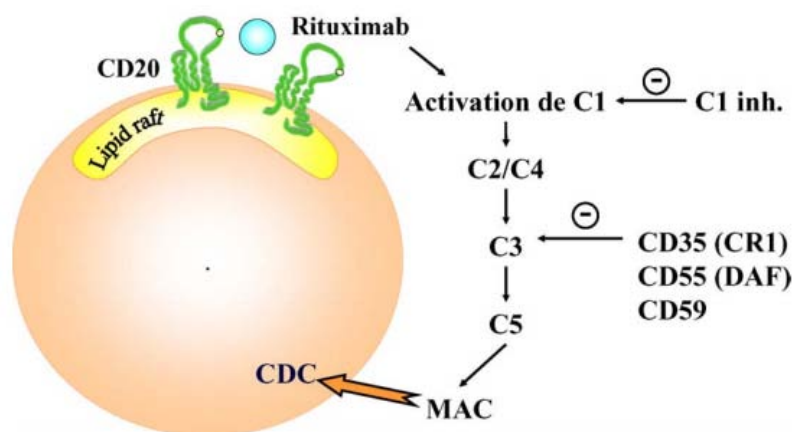


Figure 13 : Induction d'une cytotoxicité dépendante du complément

1.3. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC (antibody-dependent-cellular-cytotoxicity) :

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). Cette cytotoxicité est régulée par la nature et l'affinité de ces FccR. (figure 14).

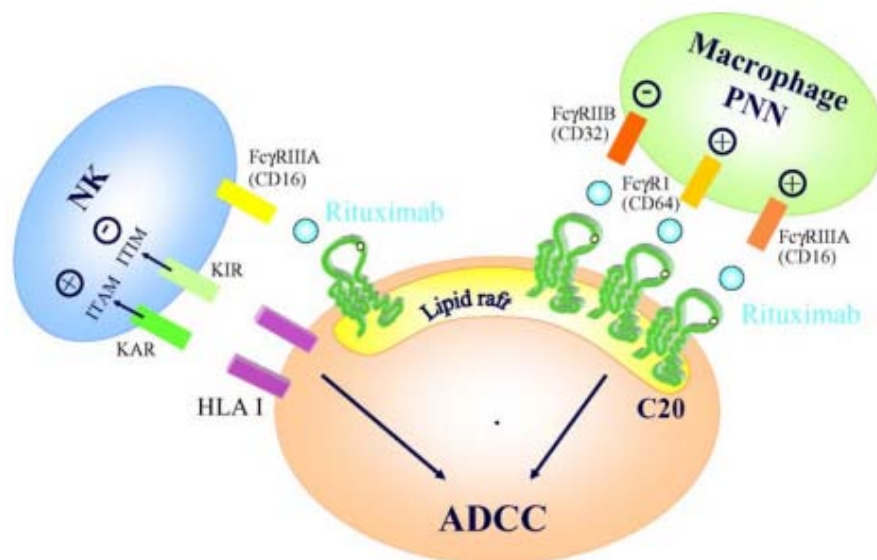


Figure 14 : Induction d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

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].

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. Il n'existe actuellement pas de différence en termes de déplétion B entre ces deux posologies.

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 [13], 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 [17]:

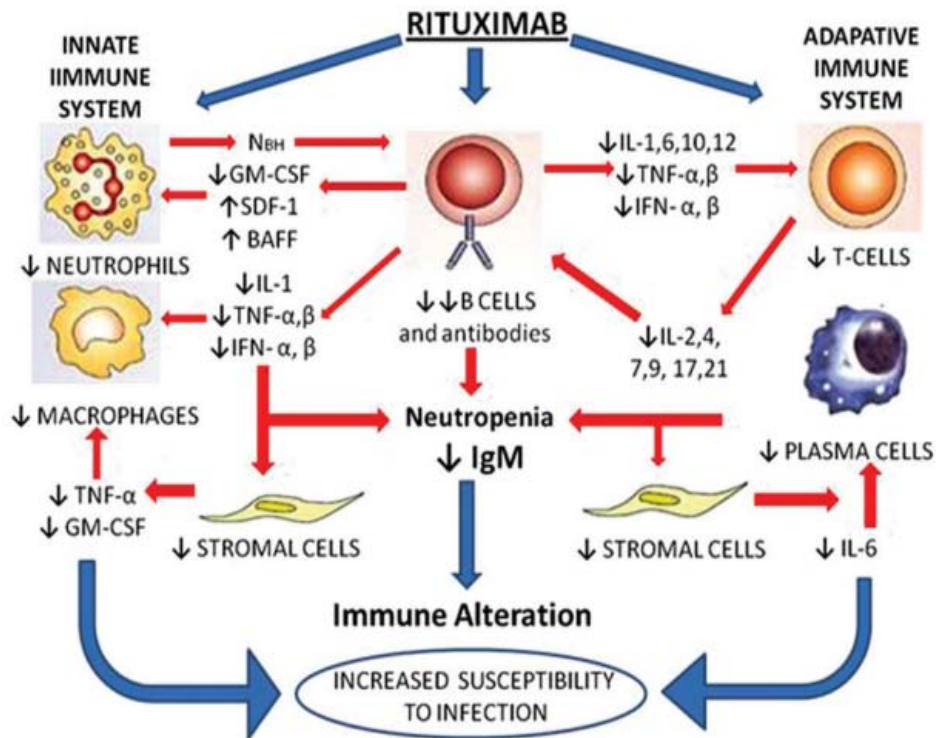
- Une réponse réduite aux vaccinations
- Un risque d'augmentation du taux d'infections majoré par la prise d'un traitement immunosuppresseur avant ou après le traitement par Rituximab
- Une réactivation d'infections incluant l'hépatite B
- L'apparition d'une neutropénie et d'une hypogammaglobulinémie

Des réactivations virales ont été décrites, dans le contexte d'infections virales chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) chez des patients ayant un traitement par Rituximab pour une maladie auto-immune en l'absence de chimiothérapie associée.

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 15 : 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.

Dans notre série, aucun décès n'est survenu chez les dix-sept 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.

Quant à notre série, 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.

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 [11].

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 16), 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].

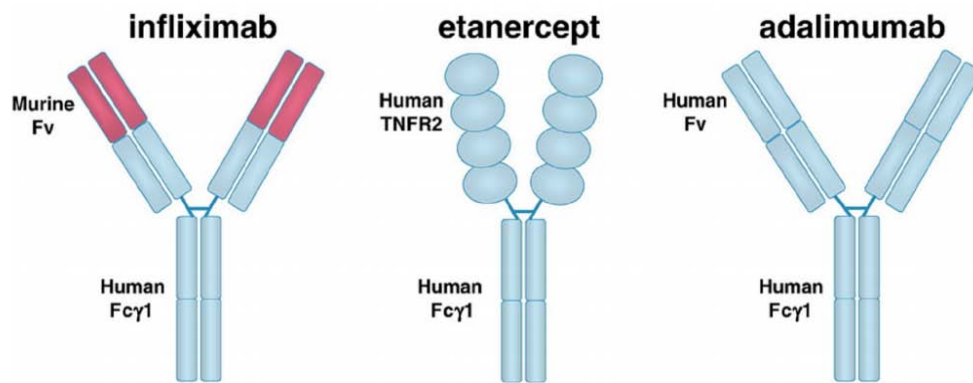


Figure 16 : Schéma simplifié de la structure des 3 anti-TNF alpha :

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 (sTNFRs), 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 (TNF α lui-même, 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 NFκB 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 17).

Par l'intermédiaire du TNFR1, le TNF alpha induit également la voie des caspases (caspase 8, caspase 3), ce qui a pour conséquence l'apoptose. Une autre façon de provoquer la mort cellulaire consiste en l'induction d'une nécrose cellulaire, indépendante de la voie des caspases. Ces voies de transduction sont régulées par des protéines régulatrices telles que CIAP, FLAME, SODD, ou A20 qui participent surtout à la modulation de l'apoptose induite par le TNF alpha [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.

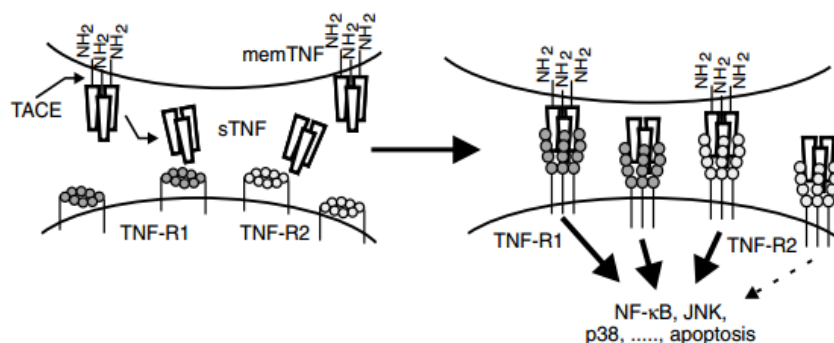


Figure 17 : Fixation du TNFα sur ses récepteurs et activation des voies de signalisation :

1.5. Rôle pathologique du TNF alpha :

Les mécanismes induits par la liaison du TNF alpha à ses récepteurs cellulaires participent à la défense anti-infectieuse et à sa régulation, mais ils 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 18). 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.

Les antagonistes du TNF peuvent induire une cytotoxicité des cellules portant le mTNF α par des mécanismes Fc-dépendants, incluant la cytotoxicité complément dépendante (CDC) et l'ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Les régions Fc de l'Infliximab, l'Etanercept et l'Adalimumab sont toutes de l'isotype IgG1, qui est capable de médier la CDC ou l'ADCC.

3. Modalités de prescription des anti-TNF alpha :

○L'Infliximab est administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures. La posologie utilisée dans nos cas était de 5mg /kg. 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.

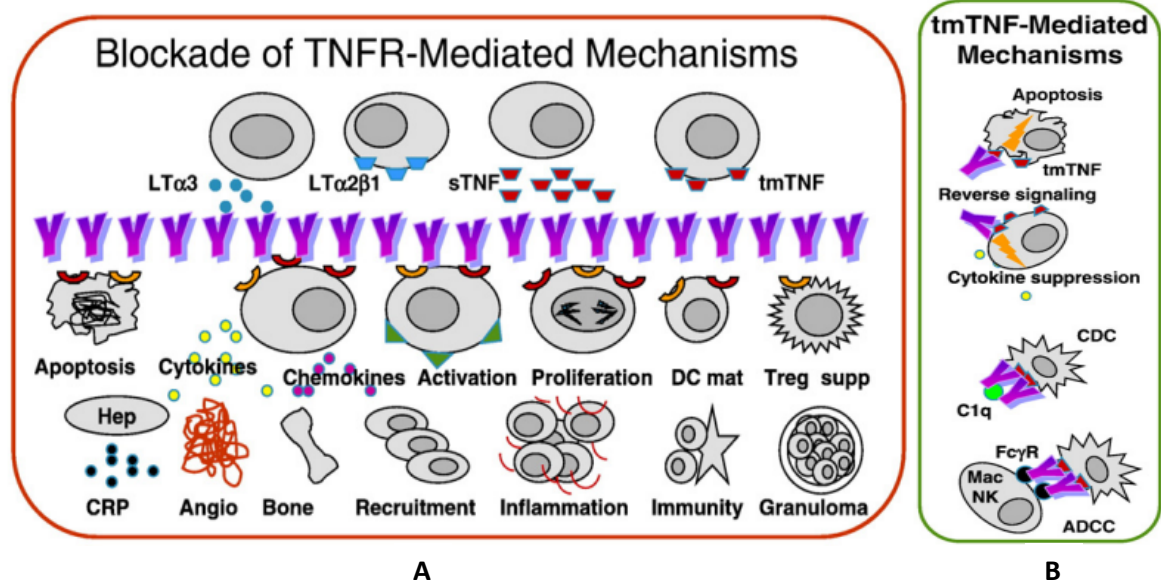


Figure 18 : Mécanismes d'action des anti-TNF alpha :

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 pancytopenie 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].

Dans notre série, six patients avaient reçu l'Infliximab. Des réactions à la perfusion ont été observées chez une patiente.

Il s'agissait d'un choc anaphylactique survenu à la deuxième perfusion, d'évolution favorable, ayant nécessité toutefois l'arrêt définitif de l'Infliximab. C'était un cas de spondylarthrite ankylosante dans sa forme axiale, ne répondant pas aux AINS seuls et n'ayant pas été mise sous méthotrexate. Et dont le délai entre les deux perfusions était de 15 jours.

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 notre série, aucun des deux 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].

Nos données ne retrouvent pas d'effets secondaires parmi les deux 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 19) (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières perfusions) [28].

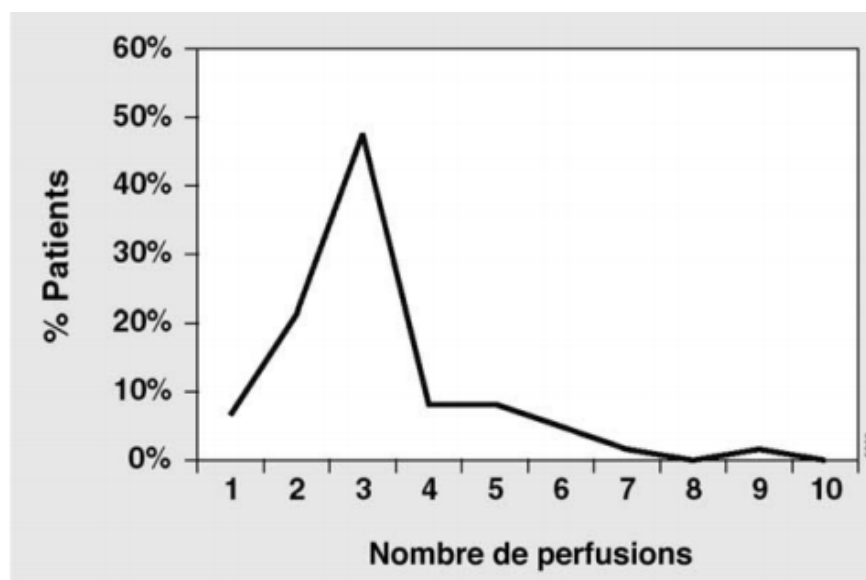


Figure 19 : Cinétique d'apparition des tuberculoses sous Infliximab

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 complétement 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].

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 anti-TNF-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].

Dans notre série, trois patients présentant une MB avec atteinte oculaire postérieure et vascularite rétinienne ont été mis sous Infliximab. Le traitement était efficace chez les trois patients avec rémission de la vascularite rétinienne.

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 (évoluant en moyenne depuis une dizaine d'année, 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.

Concernant notre étude, trois patients présentant une forme invalidante de spondylarthrite ankylosante associée à une atteinte oculaire chez un seul malade étaient sous Infliximab. Ce dernier a été remplacé par l'Adalimumab chez un patient pour inefficacité sur l'atteinte articulaire, malgré l'amélioration de l'atteinte oculaire. Le traitement a été interrompu chez deux patients pour intolérance.

L'Etanercept était utilisé chez deux patients porteurs de spondylarthrite axiale et périphérique avec atteinte oculaire dans un cas. L'évolution était marquée par une inefficacité chez le premier malade et une rechute à un an suite à l'arrêt du traitement chez le deuxième malade.

L'Adalimumab a été utilisé avec succès chez un patient, une rechute au 7^{ème} mois du traitement a été observée chez un deuxième 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-TNF-alpha 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 anti-TNF-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 monocyttaire) ; 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) (Figure20).

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 21).

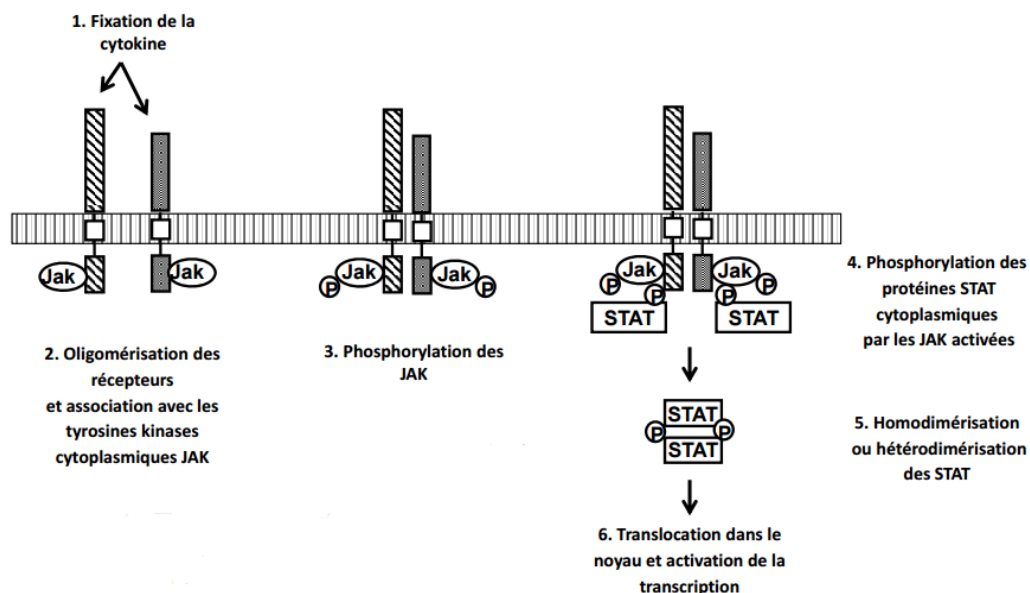


Figure 20 : signalisation des récepteurs des cytokines

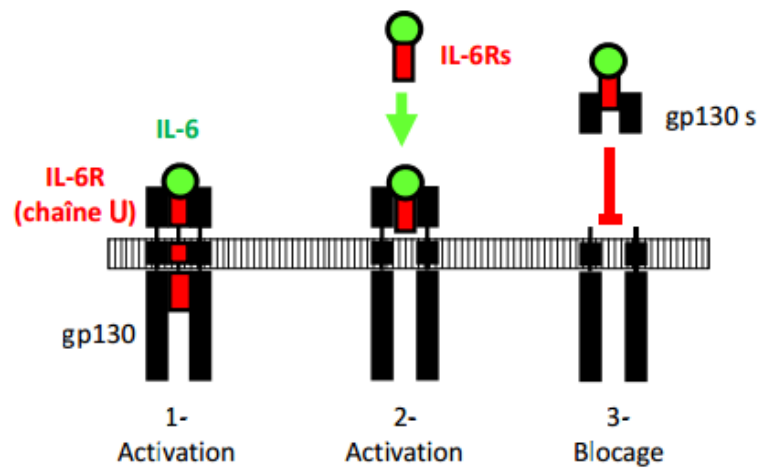


Figure 21 : Actions du récepteur soluble de l'IL-6

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 22)[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 23).

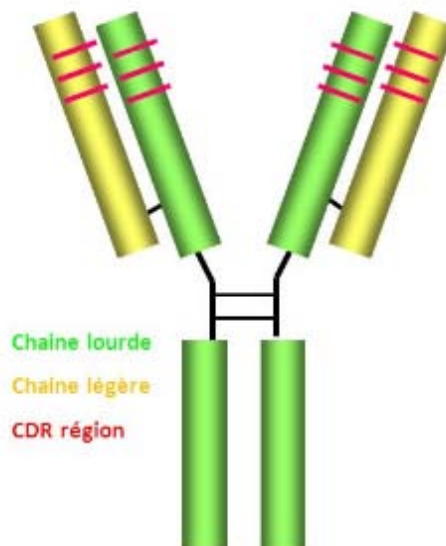


Figure 22 : Structure du Tocilizumab

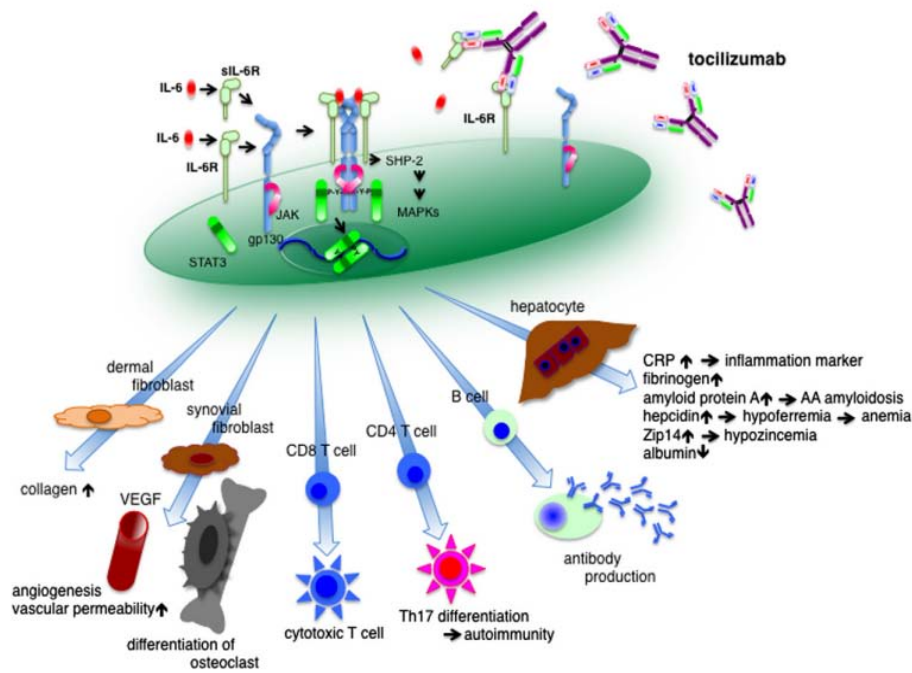


Figure 23 : Mécanisme d'action du Tocilizumab

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 et 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].

Ceci a été retrouvé dans notre étude, un effet indésirable majeur n'est survenu que chez une patiente sur les sept cas traités par Tocilizumab. Il s'agit d'une réaction anaphylactique survenue à la 4^{ème} perfusion pour maladie de Still de l'adulte réfractaire. Ce qui a nécessité l'arrêt définitif du traitement.

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. Plus rarement (2 % 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 aucune insuffisance hépatocellulaire iatrogène décrite, imputable directement au Tocilizumab. Néanmoins, une surveillance des transaminases est recommandée au cours du traitement.

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].

Les périodes de suivi dans les essais cliniques sont probablement trop courtes pour pouvoir affirmer l'absence de sur risque cardio-vasculaire lié à cet effet hyperlipémiant, mais le rôle de l'IL-6 dans l'athérogénèse laisserait penser que le blocage de cette cytokine pourrait avoir plutôt un effet protecteur.

Sur les sept patients de notre étude, une seule patiente a présenté une dyslipidémie sous Tocilizumab initié pour une artérite à cellules géantes cortico-dépendante.

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. L'évaluation du risque de malignité à partir des essais cliniques est difficile en raison des effectifs limités, des périodes d'observation relativement courtes et de la sélection des patients inclus. Toutefois, 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 ($DAS28 \leq 3,2$) 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 notre série, trois patients avaient reçu du Tocilizumab pour une polyarthrite rhumatoïde ne répondant pas au traitement classique et restant active malgré un traitement par corticothérapie et méthotrexate. Le délai moyen d'instauration du Tocilizumab était de 8.5 années avec des extrêmes allant de 07 à 10 ans. Une rémission a été obtenue chez tous les patients avec survenue d'une rechute chez un malade suite à la mauvaise observance thérapeutique.

5.2. Dans l'artérite à cellules géantes :

Les observations de la littérature rapportant des cas d'artérite à cellules géantes traitées par Tocilizumab ne sont pas nombreuses [63].

L'équipe suisse de Seitz rapporte cinq patients dont deux traités par Tocilizumab en première ligne en association avec une corticothérapie. L'évolution clinique et biologique a toujours été très rapidement favorable avec une disparition très rapide des symptômes et une normalisation tout aussi rapide de la CRP, permettant une importante épargne cortisonique, par exemple à 2,5 mg en moyenne après 12 semaines de traitement et sans rechute pour les cinq malades [64], alors que la durée moyenne d'administration du TCZ n'était que de 4,3 mois.

Dans notre série une patiente suivie pour artérite à cellules géantes corticodépendante a reçu du Tocilizumab en perfusions mensuelles de 8mg/kg avec une bonne évolution clinique et biologique permettant la dégression de la corticothérapie à 7.5 mg/j.

5.3. 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 notre série, deux patientes suivies pour MSA réfractaire au traitement initial par corticothérapie et méthotrexate, ont reçu du Tocilizumab à la dose de 8mg/kg en perfusions mensuelles pour la première patiente, et bimensuelles pour la deuxième patiente. L'évolution a été marquée par la survenue d'une réaction anaphylactique à la quatrième perfusion, imposant l'arrêt définitif du traitement chez la première patiente. Dans le deuxième cas, l'évolution était favorable avec amélioration clinique et des paramètres de l'inflammation dès le deuxième mois de traitement.

5.4. Dans la maladie de Behçet :

Le taux d'IL-6 est corrélé à l'activité de la MB [68]. Le Tocilizumab, pourrait constituer une option thérapeutique dans la MB réfractaire. Trois cas de MB avec méningo-encéphalites ou uvéites réfractaires ont été traités avec succès par le Tocilizumab [69-70].

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].

Le dépistage de première intention de l'infection par le VHB repose sur la recherche de l'AgHBs, des anticorps (Ac) anti-HBc totaux et des Ac anti-HBs. Terrier et al. ont proposé d'inclure également un dépistage systématique de l'infection par le VHB chez les patients recevant ou amenés à recevoir une corticothérapie systémique à fortes doses (> 0,5 mg/kg par jour) et/ou prolongée (supérieur à trois mois), au même titre qu'avec les autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [19].

À l'exception de la positivité isolée des Ac anti-HBs (le plus souvent synonyme d'une vaccination anti-VHB efficace ou d'une clairance spontanée des Ac anti-HBc chez des sujets ayant spontanément guéris d'une hépatite B), la positivité d'un ou plusieurs autres marqueurs identifie des situations à risque de réactivation virale (Annexe 4).

Chez les patients séronégatifs, la vaccination anti-VHB est recommandée dans tous les cas, à l'exception des contre-indications spécifiques au vaccin anti-VHB. Une fois les situations à risque identifiées et le dépistage réalisé, une mesure de l'ADN du VHB est nécessaire (charge virale du VHB). La suite de la prise en charge dépend des caractéristiques sérologiques et virologiques, ainsi que du type de traitement programmé.

Le groupe de travail a proposé un algorithme de prise en charge indiqué sur l'annexe 5. 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.

Pour les situations d'infection chronique ne relevant pas, selon les recommandations des sociétés savantes, d'un traitement curatif (immunotolérance, hépatite chronique minime ou portage inactif de l'AgHBs), et ce quel que soit le traitement programmé (corticoïdes à fortes doses ou prolongés, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs), le

groupe de travail propose, dans le respect des recommandations des sociétés savantes, un traitement préemptif systématique par analogues nucléos(t)idiques.

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'annexe 6.

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. Indications hors AMM des biothérapies en médecine interne :

1. Syndrome de Gougerot Sjögren primitif :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) est l'une des connectivites les plus fréquentes avec une prévalence estimée entre 0,6 et 1,7 % dans la population générale. Il se présente classiquement comme un syndrome sec essentiellement oculaire et buccal associé à un terrain dysimmunitaire marqué par la présence d'anticorps antinucléaires et par un envahissement lymphocytaire des glandes salivaires et des autres glandes muqueuses de l'organisme. Des atteintes systémiques sont également possibles dont la plus redoutée est le lymphome [74].

1.1. Physiopathologie :

Le scénario actuel repose sur une intrication de facteurs environnementaux principalement viraux conduisant à une activation de la cellule épithéliale glandulaire via l'immunité innée et les TLRs notamment le TLR-3. L'agression glandulaire conduirait à la production de cytokines à leurs tours responsables de la sécrétion de chimiokines et de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des veinules à haut endothélium (HEV). Cela entraînerait alors un afflux de cellules immunitaires dans la glande lésée.

Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques prédisposants concernant la voie des IFN, une activation plus marquée de cette voie conduirait à une hyper activation des Lc B et Lc T et à une augmentation de la sécrétion de BAFF notamment par les cellules épithéliales glandulaires. Cette augmentation serait responsable quant à elle d'un allongement de la survie des Lc B et d'un accroissement de la synthèse d'Ig par les plasmocytes.

Un cercle vicieux se mettrait donc en place et continuerait à exister même après la disparition des facteurs environnementaux initiaux ayant conduit à son développement. Il semblerait donc que ce soit la cellule épithéliale glandulaire qui occupe une place centrale dans la physiopathologie du SGS, particulièrement dans l'initiation des mécanismes lésionnels et non les lymphocytes. La perpétuation de la stimulation des Lc B en association avec l'augmentation de BAFF serait responsable au long terme de l'hyper activation polyclonale B et du sur-risque de lymphomes [74] (Figure 24).

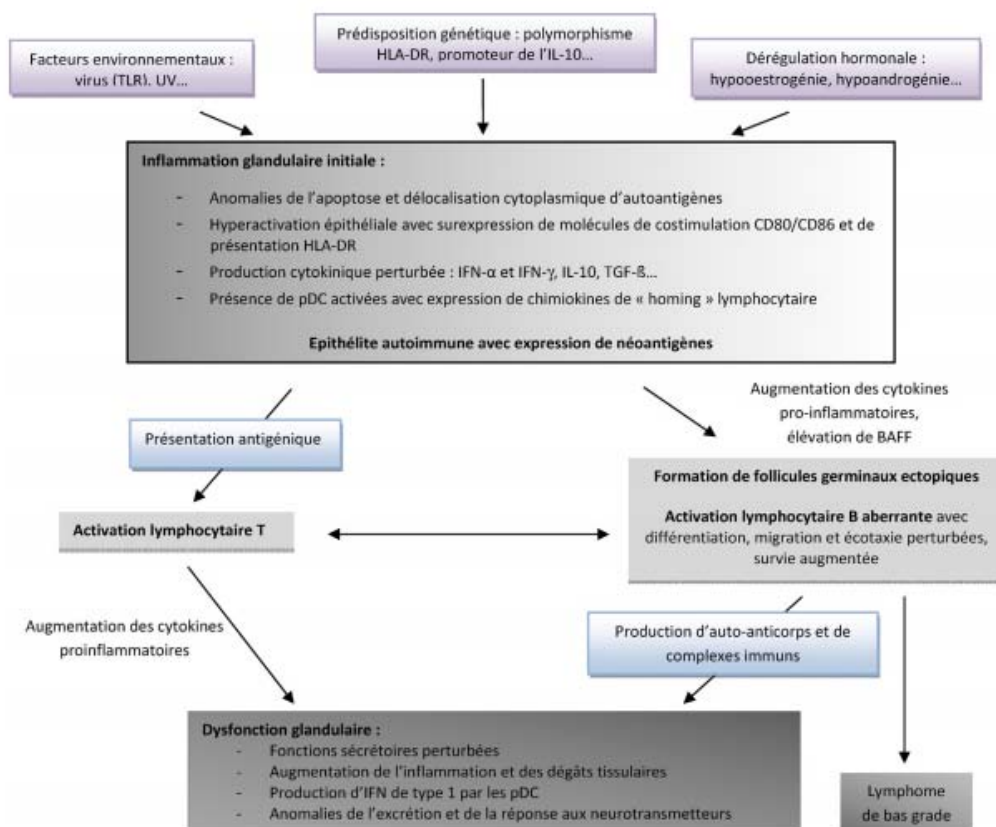


Figure 24 : Physiopathologie du SGS primitif

1.2. Place du Rituximab :

Le Rituximab a montré au cours du syndrome de Sjögren primitif un bénéfice sur la fatigue évaluée par une échelle visuelle analogique [75]. Cette étude a inclus 17 patients avec un syndrome de Sjögren primitif et un score de fatigue supérieur à 50 sur une échelle visuelle analogique. En plus de la corticothérapie, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du Rituximab à la posologie de deux perfusions de 1000 mg soit un placebo. Six mois après traitement, une amélioration significative est rapportée sur le score de fatigue dans le groupe Rituximab contrairement au groupe placebo.

Une étude prospective randomisée en double insu portant sur 30 patients a récemment été rapportée, avec un résultat en faveur du Rituximab [76]. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient répondre aux critères américano-européens et devaient avoir un taux de sécrétion stimulée salivaire supérieur ou égal à 0,15 ml/min ainsi que des auto anticorps (facteur rhumatoïde supérieur ou égal à 10 UI/ml et anti-SSA et/ou anti-SSB). Dans le groupe Rituximab, a été observée une amélioration significative du débit salivaire stimulé ($p = 0,0338$ versus placebo), mais aussi des paramètres subjectifs (Multidimensional Fatigue Inventory, score et échelle visuelle analogique pour le syndrome sec), ainsi que pour les manifestations extra glandulaires. Un seul patient du groupe Rituximab a développé une maladie sérique modérée diagnostiquée 14 jours après la première perfusion (fièvre, purpura des membres inférieurs, arthralgies). La seconde perfusion de Rituximab n'a pas été réalisée. L'évolution a été favorable en quelques jours sous traitement corticoïde. Il n'a été rapporté aucun épisode infectieux grave.

Sur un échantillon de cinq patients de la cohorte, suivi sur une période de 48 semaines, Meifer et al. [77] ont montré que le bénéfice sur le débit salivaire, sur le score de fatigue et sur l'Eva bouche sèche commence à s'estomper après la 12ème semaine de traitement pour revenir pratiquement à l'état de base à la semaine 48, ce qui suggère l'intérêt, voire la nécessité, d'un retraitement régulier dans cette affection auto-immune.

Bien que ces travaux aient soulevé son intérêt au cours du Sjögren primaire, l'essai français TEARS n'a pas confirmé ces résultats en termes de bénéfice glandulaire et sur les signes

constitutionnels. En ce qui concerne l'atteinte articulaire, l'amélioration articulaire était notée dans seulement 4/24 patients avec synovites dans cet essai dans le groupe Rituximab [78].

1.3. Place des anti-TNF alpha :

Les premiers résultats prometteurs observés avec les anti-TNF dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif n'ont finalement pas été confirmés [79]. Une étude pilote faite avec l'Infliximab utilisé à la dose de 3 mg/kg selon un schéma classique proposé dans la PR avait montré à la semaine dix chez 16 patients atteints de syndrome de Sjögren primitif une amélioration significative de la xérophtalmie et de la xérostomie [80]. Ainsi, a été menée en France et en Belgique, l'étude TRIPSS, une étude randomisée visant à évaluer l'Infliximab. La posologie choisie était de 5 mg/kg [81]. Cette étude a permis d'inclure 103 patients. Malheureusement, sur la base d'un critère combiné associant sécheresse, fatigue et douleur, l'Infliximab ne s'est pas avéré supérieur au placebo.

Une autre étude randomisée a été réalisée cette fois avec l'Etanercept, sans plus de succès [82]. Il s'agissait d'une étude pilote faite sur 12 semaines, les 28 patients participant à l'étude ont été randomisés pour recevoir de l'Etanercept à 25 mg en sous-cutané deux fois par semaine ou un placebo. Les patients étaient considérés comme répondeurs s'ils avaient au moins 20 % d'amélioration de deux des trois domaines suivants : signes subjectifs ou objectifs de bouche sèche, signe subjectifs ou objectifs d'œil sec, taux d'IgG plasmatique ou vitesse de sédimentation. Cinq patients du groupe Etanercept et trois du groupe placebo ont atteint l'objectif principal à S12, la différence n'était pas significative.

Peut-être y-a-t-il une place malgré tout pour les anti-TNF dans le syndrome de Sjögren avec atteinte articulaire sévère résistante au traitement conventionnel corticoïde et méthotrexate, mais ces formes sont relativement rares et parfois un mode inaugural d'authentiques polyarthrites rhumatoïdes.

2. Le lupus systémique :

2.1. Physiopathologie du lupus systémique :

Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale [83] :

- Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN).
- Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B
- Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation
- Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire
- L'IFN est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires
- BlyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive
- Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place

Ceci est schématisé dans la figure 25.

intraveineuse aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines (conditionnement en flacons de 400 et 120 mg). Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les deux premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée. L'arrêt de ce traitement doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement [84].

Le bélimumab peut être utilisé dans le lupus, sans atteinte rénale ou neuropsychiatrique, actif malgré un traitement associant antipaludéen de synthèse associée à une corticothérapie « raisonnable » et à un immunosuppresseur [84].

Ce médicament n'est toujours pas commercialisé au Maroc.

2.2. Le Rituximab :

Deux études prospectives randomisées n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du Rituximab dans le lupus rénal (étude LUNAR) [85] et dans le lupus extra-rénal (étude EXPLORER) [86].

a. Etude LUNAR :

Cette étude randomisée en double insu a inclus 144 patients atteints de néphropathie lupique de classe III ou IV de l'ISN/RPS avec un ratio protéinurie/créatinurie > 1 traitée par Rituximab (1 g à j1, j15, j168 et j183) ou placebo en association au mycophénolate mofétil (2-3 g/jour) et une corticothérapie [85].

Elle n'a montré aucune différence significative pour les critères principaux (rémission rénale complète et rémission rénale partielle) ou secondaires avec à 1 an des taux de rémission rénale complète et de rémission rénale partielle de 30,6 % et de 15,3 % dans le groupe placebo et de 26,4 % et de 30,6 % dans le groupe Rituximab ($p = 0,55$).

Une analyse post-hoc a montré que la diminution du taux d'anticorps anti-ADN double brin et la correction du complément C3 ont été significativement meilleures sous Rituximab. Le taux d'infection sévère était identique avec 19,9/100 patients-années sous placebo et 16,6/100 patients-années sous Rituximab.

b. Étude EXPLORER :

Cette étude randomisée contre placebo en double insu a évalué l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans le lupus systémique actif sans atteinte rénale [86]. Les 257 patients inclus dans cette étude devaient avoir au moins une activité importante (BILAG A dans un des domaines) ou moyennement importante (2 BILAG B) sans atteinte rénale ou neurologique.

Le critère principal de jugement était un score composite de réponse clinique majeure ou partielle prenant en compte le BILAG. Les patients étaient randomisés pour recevoir initialement et à 6 mois du Rituximab (1 g à 2 semaines d'intervalle) ou du placebo. En outre, les patients recevaient de la prednisone qui était augmentée pendant 10 semaines (0,5 mg/kg/j, 0,75 mg/kg/j ou 1 mg/kg/j) selon la valeur à l'admission du score BILAG. Les patients devaient continuer leur immunosuppresseur administré en monothérapie avant le Rituximab (azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate) à dose stable.

Cette étude n'a montré aucune supériorité du Rituximab par rapport au placebo ni pour le critère principal de jugement ni pour les critères secondaires. Le taux de réponse, qui était le critère principal, était similaire dans les deux groupes à 52 semaines avec 15,9 % de rémission complète et 12,9 % de rémission partielle dans le groupe placebo contre 12,4 % de rémission complète et 17,2 % de rémission partielle ($p = 0,97$) dans le groupe Rituximab.

Les seuls éléments en faveur du Rituximab étaient une meilleure réponse selon le critère principal de jugement dans le sous-groupe de patients afro-américains et hispaniques (analyse pré-spécifiée). En outre, une diminution significative des anticorps anti-ADN natifs ($p = 0,006$) et une augmentation des fractions C3 et C4 du complément ($p = 0,003$) étaient observées dans le groupe Rituximab par rapport au groupe placebo.

Le risque d'infection était de 17 % dans le groupe placebo et de 9,5 % dans le groupe Rituximab. Ce résultat clinique négatif pourrait dépendre du critère principal utilisé, mais aussi d'autres éléments, en particulier la dose forte de corticoïdes utilisée dans les deux bras.

Ainsi, dans une étude post-hoc, il a été montré que si seules les poussées sévères (BILAG A) étaient prises en compte, le Rituximab possède un effet préventif meilleur que le placebo.

Les résultats décevants de ces deux essais thérapeutiques doivent être tempérés par les données issues de registre qui montrent, malgré des biais méthodologiques liés au recueil de ce type de données, que le Rituximab a une certaine efficacité dans des cas de lupus ne répondant pas aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [87,88].

L'EULAR et l'ACR proposent le Rituximab pour le traitement des néphrites lupiques résistantes à l'association corticoïdes et mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide [89,90].

Plus récemment l'intérêt du Rituximab a été rapporté dans des schémas thérapeutiques avec peu [91], voire sans [92], corticoïdes. Dans une étude ouverte [91], 50 patients lupiques consécutifs avec une glomérulonéphrite classe III, IV ou V ont reçu 1 g de Rituximab et 500 mg de méthylprednisolone à j1 et j15. Après 52 semaines, 26 patients (52 %) étaient en situation de rémission rénale complète et 17 (34 %) en situation de rémission partielle. Douze rechutes sont survenues chez 11 patients après un délai médian de 65 semaines (extrêmes : 20-112) depuis la rémission.

Des essais académiques sont en cours en Europe, comme l'étude RING (**Rituximab for lupus Nephritis with remission as a Goal**) qui vise à démontrer l'intérêt du Rituximab pour obtenir une rémission complète en cas de rémission partielle et l'étude RITUXILUP (trial of Rituximab and mycophenolate mofetil without oral steroids for lupus nephritis) qui vise à démontrer son intérêt en attaque en se passant de corticoïdes en entretien et aux États-Unis une étude dans laquelle le Rituximab est associé au bélimumab dans la néphropathie lupique.

2.3. Les anti-TNF alpha :

Dans une étude d'Aringer et al., 13 patients lupiques dont neuf avec glomérulonéphrite, ont reçu de l'Infliximab [93]. Parmi les neuf patients avec glomérulonéphrite lupique, six ont eu une réponse prolongée (allant jusqu'à 5 ans) après quatre perfusions d'Infliximab en association avec de l'azathioprine. Les cinq patients avec polyarthrite lupique ont répondu favorablement au

traitement mais cette réponse n'était pas prolongée dans le temps. Il existe toutefois une augmentation d'anticorps antinucléaires, notamment les anti-ADN double brin qui justifie de rester vigilant, et les auteurs rapportent la survenue de plusieurs événements indésirables graves ou fatals (infections sévères, lymphome).

Dans une étude espagnole observationnelle, 43 patients atteints de lupus avec des atteintes articulaires réfractaires ont reçu de l'Etanercept (50 mg par semaine) [94]. Une rémission clinique a été obtenue dans 83 % des cas à la 12^{ème} semaine ; 14 patients ont eu une sérite concomitante qui s'est améliorée également. Il y a eu des rechutes modérées dans 23 % des cas en rapport le plus souvent avec une diminution de l'Etanercept.

En pratique, il n'est pas recommandé de traiter un lupus systémique par anti-TNF, mais en cas de lupus rebelle aux traitements classiques et corticodépendant, un traitement anti-TNF peut se discuter, notamment pour contrôler les manifestations articulaires, pour certains, en cas d'atteinte rénale sévère [84].

2.4. Le Tocilizumab :

Le Tocilizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6, a été évalué au cours du lupus systémique [95]. Dans cette étude de phase I portant sur 16 patients atteints de lupus traité par Tocilizumab à dose croissante (2, 4, 8 mg/kg/j), plusieurs patients ont eu au moins une infection pendant les 5 mois de l'étude et une baisse des neutrophiles ; une réduction de l'activité du lupus systémique et du taux des anti-ADN a également été observée.

3. La sclérodémie systémique :

Au cours de la sclérodémie systémique, le TNF alpha peut avoir selon les circonstances un effet pro- ou un effet anti-fibrotique. Le TNF alpha semble avoir un effet délétère en phase précoce inflammatoire et cellulaire de la maladie. En phase tardive de la sclérodémie, le fibroblaste activé s'avère insensible au TNF alpha qui inhibe alors la synthèse du collagène I et III [79].

3.1. Les anti-TNF alpha :

Une première étude pilote avait été rapportée au cours du congrès de l'ACR en 2000 par Ellman et al. [96], mais aucune publication n'a suivi. Il s'agissait de dix sclérodermies systémiques diffuses évoluant depuis moins de cinq ans, les patients étaient traités par Etanercept 25 mg sous-cutané deux fois par semaine pendant six mois. Chez les quatre patients sur neuf qui sont allés au bout de l'étude, une amélioration du score de Rodnan était observée (amélioration moyenne d'environ 44 %). Il n'a pas été noté d'amélioration de la DLCO.

Une étude pilote avec l'Infliximab à la dose de 5 mg/kg a été menée sur 26 semaines chez 16 patients atteints de sclérodermie systémique diffuse mais sans atteinte pulmonaire sans bénéfice patent [97] avec simplement un petit bénéfice sur l'infiltration dermique des fibroblastes. Le rôle possiblement délétère des anti-TNF dans la sclérodermie avec fibrose pulmonaire est à prendre en considération [98].

3.2. Le Rituximab :

Lafyatis et al. [99] ont traité par Rituximab 15 patients atteints de sclérodermie systémique cutanée diffuse dont le phénomène de Raynaud évoluait depuis moins de 18 mois. Les patients recevaient deux perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle. La tolérance a été bonne avec simplement quelques réactions au cours des perfusions, les infections étaient rares.

Il n'a pas été observé après six mois de modification significative du score cutané de Rodnan modifié or l'on sait que ces patients sont habituellement très évolutifs au plan cutané durant les trois premières années d'évolution de la maladie. À six mois, il n'était plus retrouvé d'infiltrats lymphocytaires B au niveau de la peau. Cette étude pilote confirme la bonne tolérance du Rituximab au cours de la sclérodermie systémique diffuse récente et suggère un effet permettant de stabiliser une maladie à potentiel évolutif important. Une étude randomisée à plus large échelle est souhaitable.

Daoussis et al. [100] ont rapporté des résultats d'une petite étude pilote randomisée ayant comparé huit patients atteints de sclérodermie systémique traités par Rituximab à six patients témoins ayant reçu le traitement conventionnel. Il s'agissait dans cette étude

de patients ayant une durée d'évolution de la maladie plus longue. Un bénéfice significatif dans le groupe Rituximab a été observé sur la capacité vitale fonctionnelle et sur la DLCO à la semaine 48 alors qu'aucun bénéfice n'a été observé dans le groupe témoin.

4. L'artérite à cellules géantes :

L'interleukine-6 est essentielle dans la pathogénie de l'artérite à cellules géantes, avec des interactions cellulaires multiples, non seulement avec des cellules T qu'elle active en priorité, mais aussi des cellules B, des ostéoclastes, des cellules hépatiques et cutanées, ainsi que les cellules qui interviennent dans le métabolisme lipidique [101]. Les taux sériques d'IL-6 semblent également être corrélés avec l'activité de la maladie [102,103].

4.1. Le Tocilizumab :

Les observations de la littérature rapportant des cas d'ACG traitées par TCZ sont comptées à 21 cas [64]. Cette option thérapeutique concerne essentiellement des patients échappant

ou répondant mal à une corticothérapie associée à un immunomodulateur ou un anti-TNF.

L'équipe suisse de Seitz rapporte deux patients où le traitement est utilisé en première ligne en association avec une corticothérapie [63]. L'évolution clinique et biologique a toujours été très rapidement favorable avec une disparition très rapide des symptômes et une normalisation tout aussi rapide de la CRP, permettant une importante épargne cortisonique.

4.2. Les anti-TNF alpha :

Quelques cas d'artérite à cellules géantes et/ou de pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR) améliorés par les anti-TNF ont été rapportés dans la littérature. Ainsi, Cantini et al. [104] rapportent quatre cas d'ACG traitée en moyenne depuis 47 mois, rechutant pour des doses inférieures ou égales à 12,5 mg d'équivalent de prednisone. Les patients ont été mis sous

Infliximab 3 mg/kg à j0, j15 et j45 avec une corticothérapie revue à la baisse à 5 mg/j. Une rémission a ainsi été obtenue dans tous les cas.

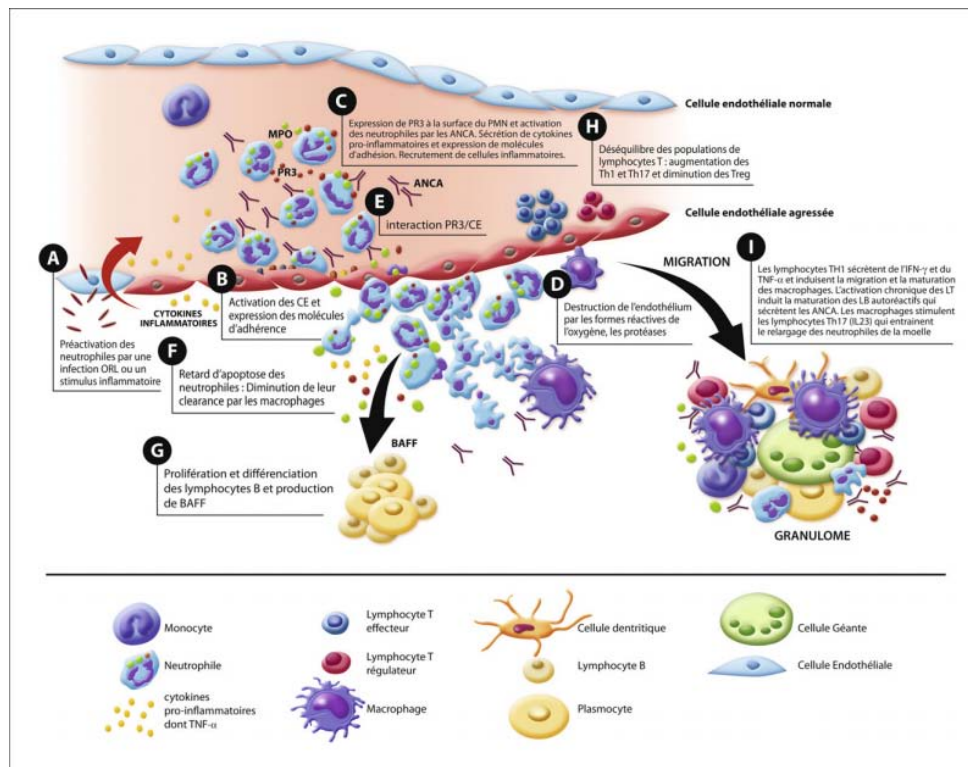
Dans les années qui ont suivi, quelques cas cliniques épars ont rapporté un bénéfice avec l'Adalimumab ou l'Etanercept, mais deux études randomisées versus placebo n'ont pas pu démontrer un bénéfice des anti-TNF dans l'ACG [79].

5. Les vascularites ANCA-positives :

5.1. Physiopathologie :

Les vascularites ANCA-positives comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement dénommée granulomatose de Wegener), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement : syndrome de Churg et Strauss) et la polyangéite microscopique (MPA) [105].

Le neutrophile joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des vascularites ANCA-positives car il est à la fois une cible de la réaction auto-immune, une cellule immunomodulatrice en lien avec ses capacités de sécrétion de cytokines et une cellule effectrice de la destruction de l'endothélium. Ce rôle délétère des neutrophiles activés dans les lésions de vascularite est suggéré par leur présence dans les infiltrats péri-vasculaires artériels, artériolaires et capillaires, notamment glomérulaires et pulmonaires et le développement d'ANCA dirigés contre deux enzymes du neutrophile, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO) [106]. Bien que complexe, la physiopathologie des vascularites ANCA-positives, qui a suscité depuis ces dernières années des efforts de recherche importants, met en jeu un dialogue entre les différentes cellules immunitaires (lymphocytes T, lymphocytes B et cellules dendritiques), les cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes et macrophages) et les cellules résidentes (cellules endothéliales, fibroblastes) (Figure 26).



Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M et al. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives.

Figure 26 : Physiopathologie des vascularites ANCA positives :

Le schéma classique commence par une infection le plus souvent de la sphère ORL (A) qui a pour conséquence de préactiver le neutrophile via la libération de cytokines pro-inflammatoires, entraînant l'expression d'intégrines permettant l'adhérence à l'endothélium (B). Ceci favorise l'augmentation de l'expression des auto-antigènes (PR3 et MPO) à la surface des neutrophiles (C), les rendant accessibles aux ANCA circulants. Les neutrophiles activés vont alors dégrader l'endothélium (D) via la libération de formes réactives de l'oxygène et de protéases. Bien que ces vascularites soient considérées comme pauci-immunes, c'est-à-dire sans dépôt d'immunoglobulines, il est possible que des complexes antigènes-anticorps soient formés localement avec les ANCA amplifiant la réaction inflammatoire (E) et le recrutement des neutrophiles. Il a été suggéré que les neutrophiles de patients atteints de vascularites présentent un défaut de régulation de l'apoptose des neutrophiles ainsi de leur élimination par les macrophages (F). Ces deux mécanismes combinés résultent en la persistance des neutrophiles

apoptotiques et/ou nécrotiques au site inflammatoire perturbant la résolution de l'inflammation et favorisant l'auto-immunité. Les neutrophiles activés synthétisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et/ou immunomodulatrices dont le facteur BAFF favorisant la différenciation et l'activité des lymphocytes B (G). L'inflammation est également amplifiée par un déséquilibre dans les différentes sous populations de Lc T, en particulier une diminution des Lc T régulateurs au profit des T effecteurs (H). Les Lc TH17 dont l'activité est augmentée vont également contribuer à recruter les neutrophiles. Dans ce contexte inflammatoire, les Lc B et T activés, les macrophages et les cellules dendritiques vont former le granulome (I), entretenant les interactions cellulaires nécessaires au maintien de l'auto-immunité.

5.2. Les anti-TNF alpha :

Le TNF joue un rôle majeur en activant le polynucléaire neutrophile. Certains anti-TNF en agissant directement sur le granulome ont aussi un intérêt potentiel dans le traitement de certaines vascularites [107].

Les premières séries publiées ont ciblé les formes sévères, résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. L'efficacité de l'Infliximab a été démontrée. Toutefois, si son action est rapide, elle ne persiste pas et le traitement est suspensif, justifiant son association avec d'autres traitements de fond des vascularites [107].

Le seul essai thérapeutique prospectif conduit avec l'Etanercept a montré son inefficacité, mais aussi une majoration de la survenue de cancers [108].

L'Infliximab et le Rituximab ont été comparés chez les patients dont la vascularite ANCA+ était résistante à plusieurs lignes d'immunosuppression, comprenant au moins le cyclophosphamide par voie intraveineuse, puis orale. Les deux molécules étaient efficaces à court terme mais, à long terme, le Rituximab a une efficacité supérieure et durable [109].

5.3. Le Rituximab :

Le Rituximab a montré son efficacité dans de petites séries de patients atteints de vascularite [107], où l'amélioration clinique était corrélée à la diminution des lymphocytes CD 19 circulants et à une baisse du titre des ANCA.

Des essais thérapeutiques contrôlés randomisés ont été conduits, analysant l'efficacité du Rituximab à court terme dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique.

Les résultats montraient un progrès thérapeutique mineur dans la stratégie d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique, sévères et actives. C'est ainsi que le Rituximab a désormais l'AMM, en association aux glucocorticoïdes, en traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

Jusqu'à ce jour, aucun essai n'est capable de répondre quant à l'efficacité à long terme, ce qui doit tempérer notre enthousiasme car les vascularites associées aux ANCA ont pour particularité de rechuter dans 1/3 à la moitié des cas. La prévention de rechutes paraît être aujourd'hui l'enjeu principal du traitement des vascularites associées aux ANCA, car, s'il est possible d'obtenir une rémission dans la plupart des cas, à l'inverse, le taux de rechute reste élevé sous azathioprine, méthotrexate, ou mycophénolate mofétil. La plupart des rechutes surviennent après l'arrêt du traitement.

6. La maladie de Behçet :

6.1. Physiopathologie :

La réaction inflammatoire au cours de la MB résulte d'une perturbation de l'homéostasie de la réponse immunitaire innée et adaptative chez des individus génétiquement prédisposés. Il en découle une activation des lymphocytes T au niveau du sang périphérique et des sites inflammatoires.

Récemment, il a été démontré un déséquilibre des lymphocytes T consistant en l'expansion des Th1 et Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cytokines de type IL-17, IL-23 et IL-21 jouent un rôle déterminant. Les principales cellules impliquées dans l'inflammation au cours de la MB sont les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules cytotoxiques. Enfin, il a été clairement établi qu'une dysfonction de la cellule endothéliale joue un rôle dans la MB.

6.2. Les anti-TNF alpha :

Keyston EC [112] a fait en 2004 le point des cas de maladie de Behçet traités par anti-TNF rapportés dans la littérature. Il a retrouvé au total 55 cas, il s'agissait toujours de formes réfractaires aux fortes doses de corticoïdes et habituellement aux immunosuppresseurs tels l'azathioprine et la ciclosporine. Le plus souvent, les patients étaient traités par Infliximab à des doses allant de 3 à 5 mg/kg.

Il s'agissait habituellement de formes oculaires graves, certains patients avaient une atteinte vasculaire, digestive, articulaire, cutanéomuqueuse ou du système nerveux central. L'Infliximab s'avère très efficace dans ces cas rapportés, permettant une mise en rémission rapide de toutes les manifestations de la maladie. En cas d'inflammation oculaire, la rémission s'observe en général dès la 24^{ème} heure et une amélioration de l'acuité visuelle s'observe dans les sept jours.

Dans certains cas, l'Infliximab est utilisé de manière régulière, tous les deux mois parfois jusqu'à deux ans. Certains patients restent en rémission jusqu'à 12 mois après l'arrêt des perfusions d'Infliximab. En cas de rechute, une nouvelle rémission peut être obtenue à la réintroduction du médicament.

Sfikakis et al. [113] rapportaient en 2007 les recommandations thérapeutiques d'un groupe d'experts internationaux de la maladie de Behçet :

- L'Infliximab à la dose de 5 mg/kg à S0, S2, S4, puis toutes les six à huit semaines pendant deux ans, peut être proposé dans les formes réfractaires ou à rechute

- touchant le segment postérieur de l'œil (après échec de la corticothérapie et d'au moins une première ligne d'immunosuppresseurs ou d'interféron alpha- 2a)
- En cas d'atteinte du système nerveux central (après échec de la corticothérapie associée au cyclophosphamide intraveineux ou en cas de rechute malgré un traitement d'entretien par l'azathioprine et les corticoïdes)
 - En cas d'atteinte intestinale récidivante chez les patients en échec de deux traitements immunosuppresseurs et nécessitant des doses de corticoïdes au-delà de 7,5 mg/j
 - En cas d'atteinte cutanéomuqueuse sévère altérant notablement la qualité de vie (après échec de la corticothérapie associée à la colchicine et d'une première ligne d'immunosuppresseur comme l'azathioprine)
 - Dans les formes articulaires inflammatoires sévères résistantes au traitement corticoïde et méthotrexate en première ligne.
 - Dans ces deux dernières indications, l'Etanercept peut aussi être proposé.
 - En attaque et en première ligne, l'Infliximab à la dose de 5 mg/kg en une simple dose peut être considéré en cas d'inflammation du segment postérieur de l'œil unilatéral avec une acuité visuelle inférieure à 2/10 ou en cas d'atteinte bilatérale.

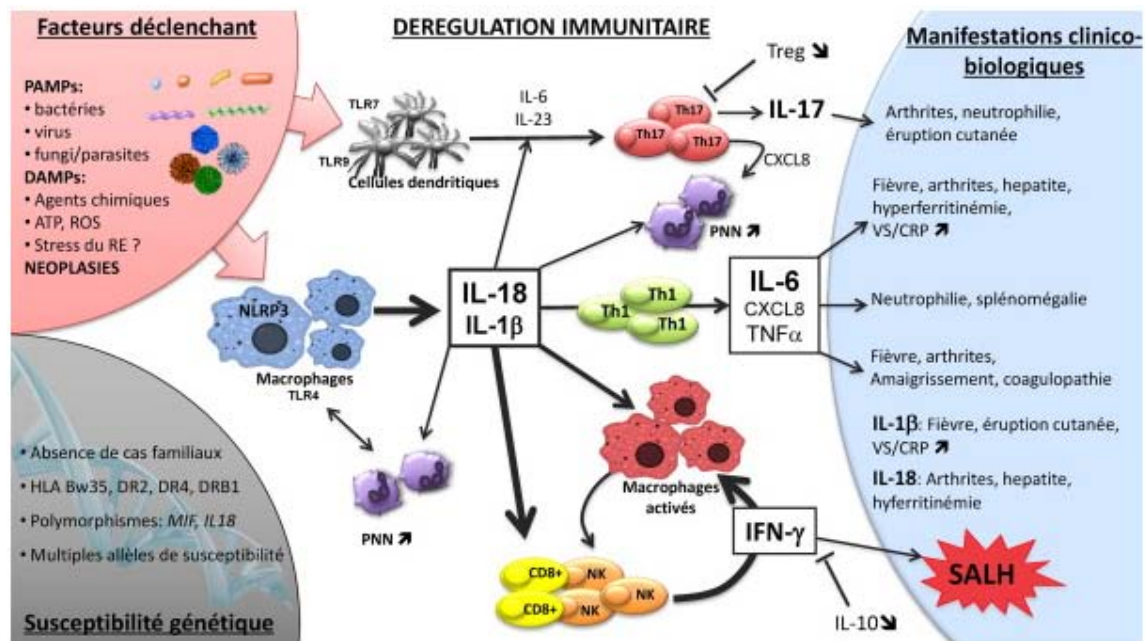
Des recommandations assez similaires ont été publiées l'année suivante par l'Eular [114], puis en 2014 par un panel d'experts [38,39].

7. La maladie de Still de l'adulte :

7.1. Physiopathologie :

L'immunopathogénèse de la MSA semble se situer au carrefour entre les inflammasomopathies et les syndromes d'activation lymphohistiocytaire, manifestation la plus sévère de la maladie. Les données physiopathologiques ainsi que les études de cohortes et les

essais thérapeutiques récents permettent de la classer parmi les maladies auto-inflammatoires polygéniques [65] (Figure 27).



Gerfaud-Valentin M, Seve P, Hot A, Broussolle C et al. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte, **Figure 27 : Physiopathologie de la MSA**

7.2. Les anti-TNF alpha :

Fautrel et al. [115] ont rapporté en 2005, 20 cas de maladie de Still traités par anti-TNF. L'expression clinique de la maladie était poly articulaire dans 15 cas, à prédominance systémique dans cinq cas. Tous les patients étaient considérés comme en échec de traitement corticoïde et méthotrexate. L'Infliximab a été utilisé chez 15 patients et l'Etanercept chez dix. Cinq patients ont eu consécutivement les deux médicaments.

Cependant, après un suivi moyen de 13 mois, une rémission complète n'était obtenue que chez cinq patients. Dans 11 cas, l'anti-TNF a dû être arrêté pour manque ou perte d'efficacité, dans quatre cas pour effets indésirables et dans deux autres cas pour des causes diverses. Sur cette expérience, les anti-TNF semblent constituer une alternative thérapeutique d'intérêt modeste dans la MSA, hormis peut-être pour certaines formes articulaires mais avec un effet souvent transitoire ou partiel.

Dans les formes systémiques, les anti-TNF doivent être cependant utilisés avec prudence du fait de leur implication possible dans la survenue de syndrome hémophagocytaire [116].

7.3. Le Tocilizumab :

L'intérêt du Tocilizumab dans la maladie de Still de l'adulte a été détaillé précédemment (Cf. supra en page 64).

8. Le purpura thrombopénique immunologique :

La thrombopénie observée au cours du PTAI résulte de la fixation sur la membrane plaquettaire d'immunoglobuline, le plus souvent d'isotype G, qui l'altèrent et induisent sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques. Un faisceau d'arguments permet de proposer que dans la majorité des cas, ces Ig sont des auto anticorps [118] (Figure 28).

8.1. Place du Rituximab :

Le Rituximab a donné lieu à des résultats prometteurs dans le traitement du PTI. Utilisé à raison d'une perfusion hebdomadaire à la dose de 375 mg/m² pendant 4 semaines, il permet d'obtenir un taux de réponse précoce de l'ordre de 60 %, et 30 % à 40 % de réponses prolongées [117].

Des durées de réponse supérieures à 2 ans ont été rapportées, suggérant la possibilité de guérisons. Il faut souligner que ces études sont le plus souvent rétrospectives et dénuées de groupe témoin. Malgré ces limites méthodologiques, la qualité des résultats et la bonne tolérance apparente du Rituximab expliquent que de nombreuses équipes n'hésitent pas à utiliser désormais cet agent en première intention dans les PTAI réfractaires à la splénectomie [118].

L'intérêt potentiel du Rituximab chez les patients non splénectomisés a été évalué dans une étude française prospective. Il a été observé 40 % de réponses prolongées, sans effet

secondaire grave, suggérant la possibilité que le Rituximab puisse représenter une alternative à la splénectomie au cours du PTAI chronique [119].

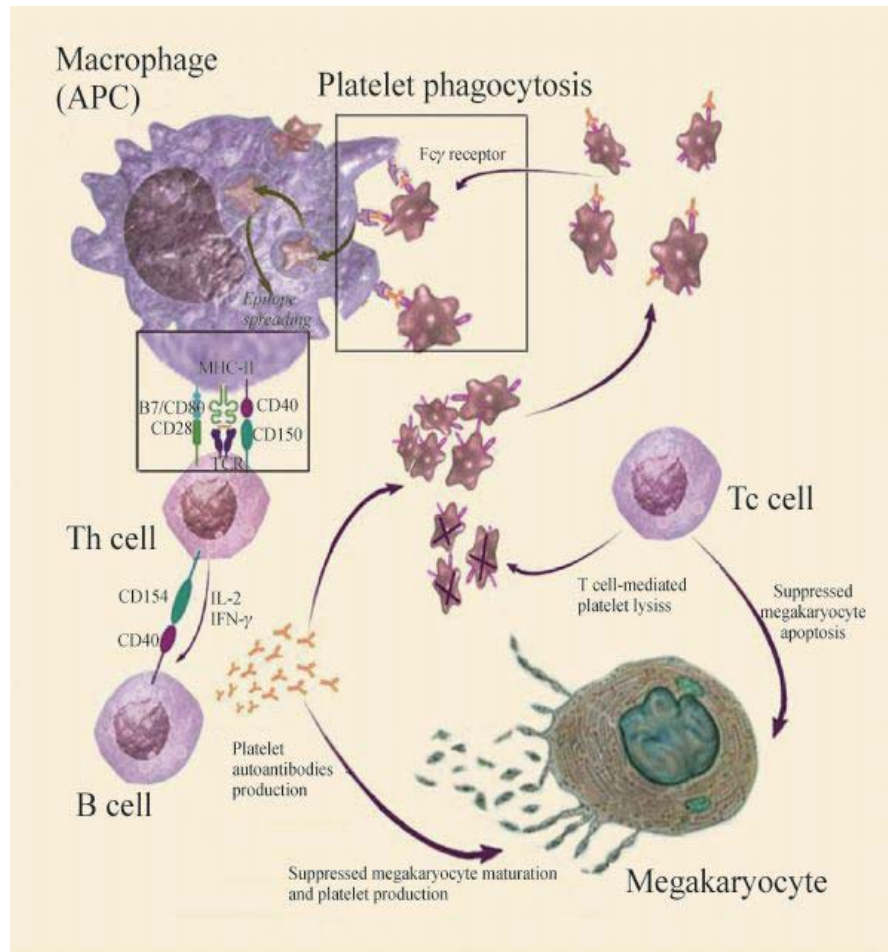
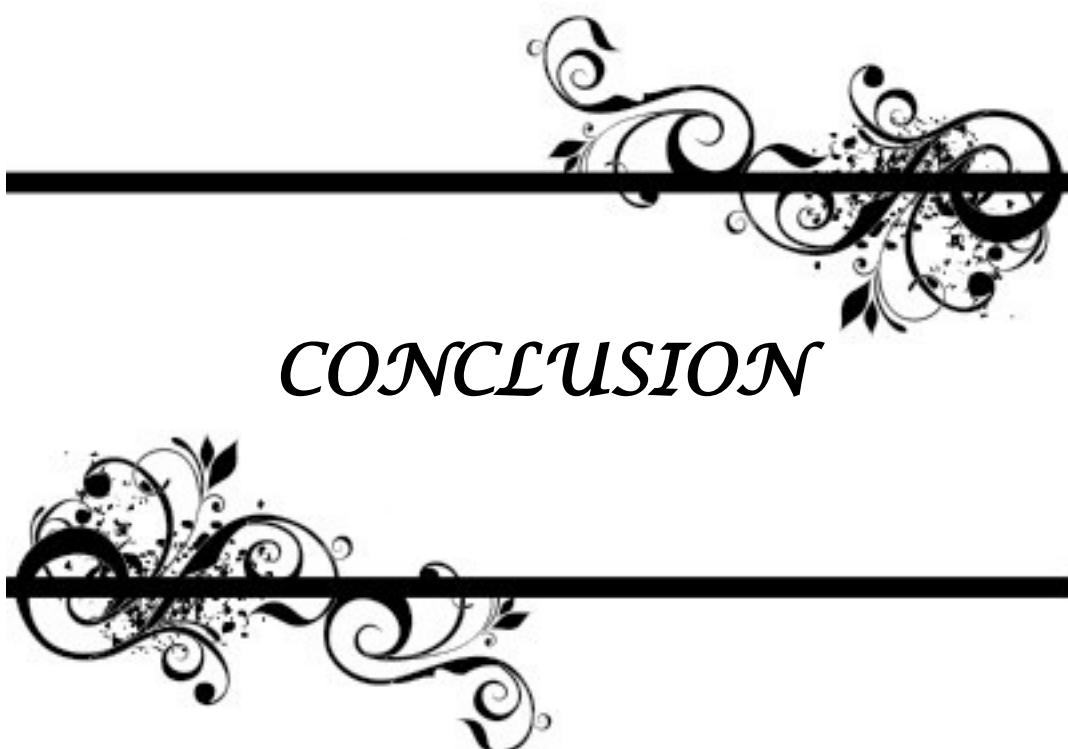


Figure 28 : Rôle du lymphocyte B dans la physiopathologie du PTI



CONCLUSION



Les biothérapies vont sans doute aider à améliorer la prise en charge des maladies systémiques, notamment dans les formes résistantes aux traitements conventionnels ou dans les situations de corticodépendance. Cependant, leur caractère suspensif et leur durée imprécise constituent des limites non négligeables à leur utilisation. Les immunosuppresseurs « classiques » gardent ainsi toute leur place, grâce à leur faible coût et leurs atouts thérapeutiques sur les poussées de la maladie ainsi que la stabilisation au long cours des atteintes systémiques. C'est pourquoi, malgré leurs effets secondaires multiples, ils ne seront jamais détrônés par les biothérapies.



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 du CHU Mohammed VI de Marrakech dans l'utilisation de ces nouvelles molécules.

Il s'agissait d'une étude rétrospective étalée sur 8 ans, nous avons colligé 34 patients recevant une biothérapie.

L'âge moyen était de 42.5 années. On notait une prédominance féminine avec 73.52 % de femmes contre 26.47% d'hommes. Les biothérapies ont été administrées devant 11 pathologies différentes, dominées par les connectivites et les rhumatismes inflammatoires chroniques. La molécule la plus utilisée était le Rituximab dans 17 cas, suivi du Tocilizumab dans 7 cas, l'Infliximab dans 6 cas, et enfin l'Adalimumab et l'Etanercept dans 2 cas chacun.

Parmi les 34 patients traités, 22 ont pu entrer en rémission soit 67.70%, avec dégression de la corticothérapie jusqu'à l'arrêt dans 4 cas. Une rechute a été observée chez 6 patients (17.64%) et le traitement était inefficace dans 3 cas (8.82%). Une intolérance au traitement a été objectivée dans 3 cas (8.82%).

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 at the Mohammed VI teaching hospital of Marrakesh, in the use of these new molecules. It was a retrospective study spread over 8 years; where we collected 34 patients receiving biotherapy.

The average age was 42.5 years. There was a female predominance with 73.52% of women against 26.47% of men. Biotherapies were administered to 11 different pathologies, dominated by connective tissue diseases and chronic inflammatory rheumatism. The most used molecule was Rituximab in 17 cases, followed by Tocilizumab in 7 cases, Infliximab in 6 cases, and Adalimumab and Etanercept in 2 cases each.

Of the 34 patients treated, 22 were able to enter remission (67.70%), which permitted tapering of corticosteroids until cessation in 4 cases. Relapse was observed in 6 patients (17.64%) and treatment was ineffective in 3 cases (8.82%). Intolerance to treatment was occurred in 3 cases (8.82%).

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 الجامعي محمد السادس بمراكش في إطار استعمال هذه الأدوية الحديثة، وهي دراسة استيعابية ممتدة على مدى 8 سنوات، و ضمت أربعة وثلاثين مريضا تم علاجهم باستعمال هذه الأدوية، متوسط أعمار المرضى كان في حدود 42.5 سنة، أغلبهم من النساء و ذلك بنسبة 73.52% مقابل 26.47% من الرجال، استعملت هذه الأدوية في علاج إحدى عشر مرضا مختلفا، أغلبها كانت عبارة عن أمراض النسيج الضام و أمراض الروماتيزم المزمنة.

الدواء الأكثر استعمالا هو "الريتكسوماب" في سبعة عشر حالة، متبوعا "بالطوسيليزوماب" في سبع حالات و "الانفليكسيماب" بست حالات و "الاضاليوموماب" و "الانترسبت" بحالتين لكل واحد منهما. ومن بين المرضى الأربعة و الثلاثين، اثنين وعشرين عرفوا استقرارا و شفاءا من أعراض المرض، و ذلك بنسبة 67.70% مع نقص تدريجي في دواء "السترويدات" إلى أن تم الاستغناء عنه تماما في أربع حالات. ستة حالات عرفت انتكاسا أي ما يعادل 17.64% من مجموع المرضى، الأدوية البيوعلاجية كانت غير فعالة في ثلاثة حالات، بالإضافة إلى ان ثلاثة حالات لم تستطع تحمل الدواء.

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 في الموضوع وذلك لوضع بروتوكولات ناجعة و آمنة لعلاج كل مرض على حدى.



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

1. Identité :

- Nom prénom :
- Age : ans
- Sexe : F M
- Couverture sociale : OUI NON
- Date d'admission : ... / ... /

2. Antécédents :

- Diabète : OUI NON
- HTA : OUI NON
- Tuberculose : OUI NON
- Autres :

3. Diagnostics retenus :

Critères diagnostics :

-
-
-
-
-
-
-
-
-

4. Traitements de 1^{ère} ligne :

- Corticothérapie : – Indication :
- Dose :mg/j
- Durée :
- Immunosuppresseur : – Indication :
- Molécule :
- Dose :
- Durée :
- Autre :

- Evolution sous traitement de 1^{ère} ligne :
 - Rémission :
 - Corticodépendance :
 - Corticorésistance :
 - Rechute :
- Recul :

5. 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 :

- Clinique : Rémission complète :

Diminution des doses de corticoïdes : OUI NON

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

Rechute :

- Par aclinique :

- Recul :

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 Polyangéite microscopique Lymphome non hodgkinien		500mg/50 ml	Boîte de 1 ampoule
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 Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Psoriasis en plaques Arthrite juvénile idiopathique poly articulaire Psoriasis en plaques de l'enfant	Solution injectable (sous cutané)	25mg/ 0.5ml	Coffret de 4 seringues pré-remplies
Humira	Adalimumab	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Arthrite juvénile idiopathique Psoriasis en plaques Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique	Solution injectable (sous-cutané)	40mg/0.8 ml	Boîte de 2 seringues pré-remplies
Remicade	Infliximab	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Psoriasis en plaques Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique	Poudre pour perfusion	100mg/20 ml	Boîte de 1 flacon

Annexe 3 :

Recommandations de l'AFSSAPS sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses sous anti-TNF alpha [123] :

Quelles sont les deux situations rencontrées ?

1. Tuberculose latente (ou tuberculose infection)

- Primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère).
- Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide.
 - Sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire.
 - Sujet ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.
 - Sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

Une vigilance particulière est nécessaire vis à vis des sujets originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse (Afrique, Amérique Centrale et du Sud, Ex-URSS, Asie sauf Japon) qui sont à risque très élevé de tuberculose latente.

Les sujets ayant présenté une tuberculose active mais ayant été traités au moins 6 mois avec au moins 2 mois du couple rifampicine+ pyrazinamide ne sont, a priori, plus à risque de réactivation.

2. Tuberculose active

Les sujets suspects de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet. Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNF alpha doit être différé.

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débiter un traitement par anti-TNF alpha, il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active

- Par un interrogatoire détaillé comprenant :
 - La notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine
 - La notion de contagie (antécédents familiaux y compris dans l'enfance)
 - La notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...)
 - Les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active)
 - La notion de traitement antituberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).
- Par la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.
- En pratiquant :
 - Une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.

- Une intradermoréaction à 5 UI de tuberculine (0,1 ml) chez tous les patients. Les 5 UI de la nouvelle spécialité Tubertest® correspondent aux 10 UI de l'ancienne spécialité. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite. Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte " patient " qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF alpha, il est nécessaire de mettre en route une chimio prophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse).

1. Modalités du traitement prophylactique :

3 schémas thérapeutiques possibles

- Rifampicine : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois.

L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée.

- L'isoniazide seul : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.

- En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide : rifampicine 10 mg/kg/j + pyrazinamide : 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases.

Ce schéma est à éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre

traitement hépatotoxique. Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF alpha.

2. Surveillance :

La surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique.

Il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Prise en charge d'une tuberculose active diagnostiquée avant l'initiation ou survenant sous anti-TNF alpha

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 15ème 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'anti-TNF α avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF α 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.

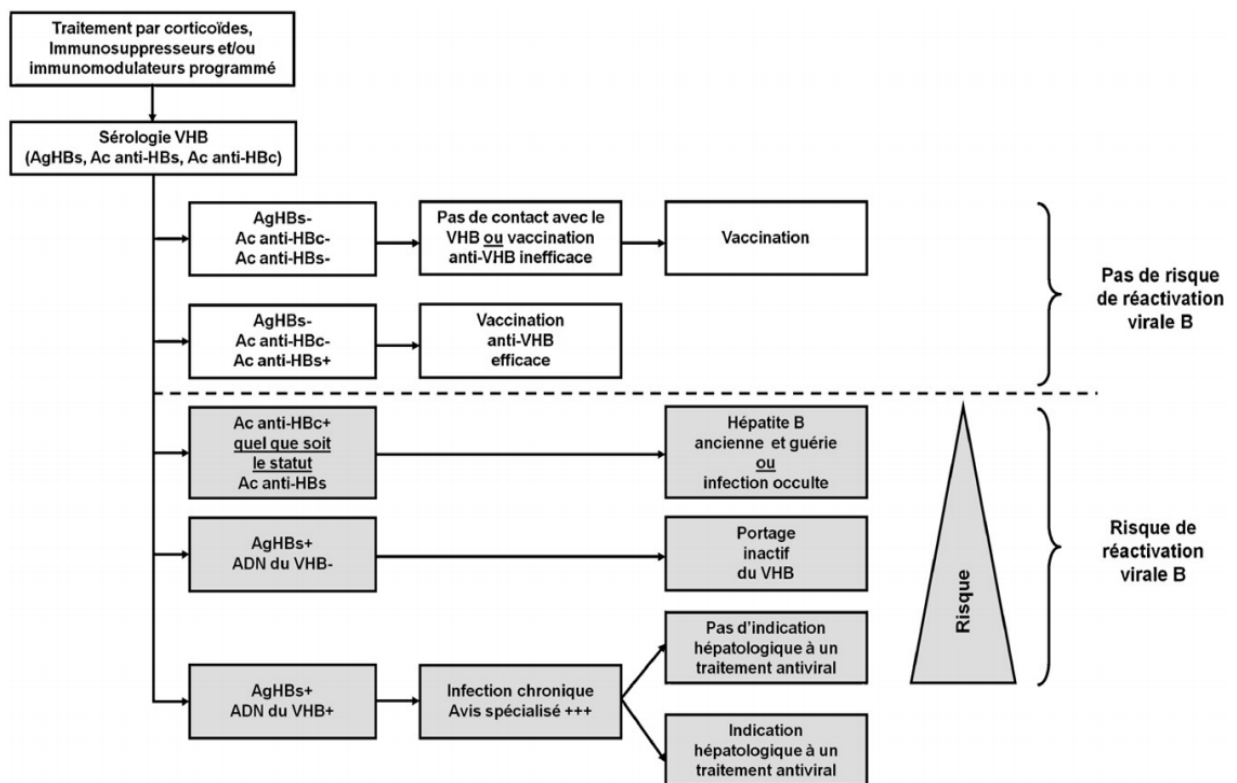
6. Un traitement corticoïde local ou général peut-il être prescrit ?

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 :

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

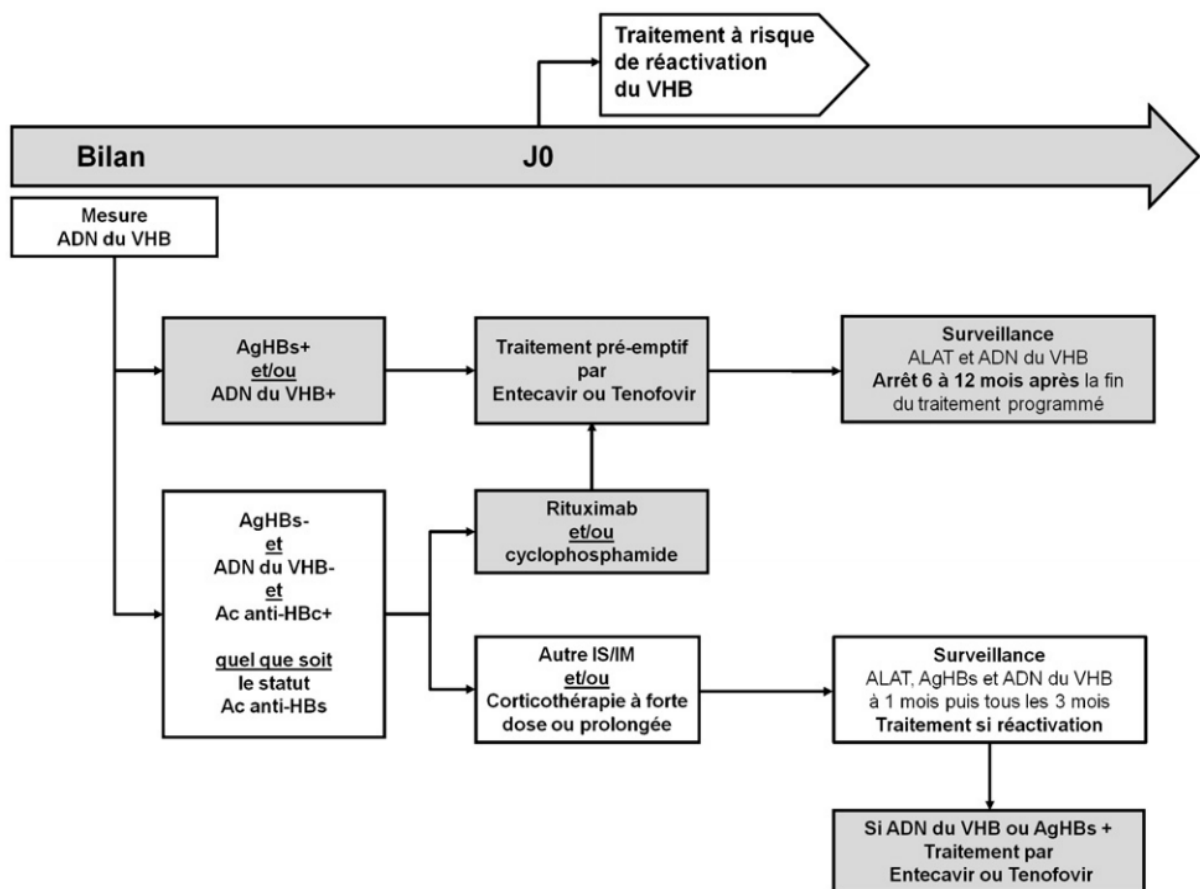
B. Terrier et al. / La Revue de médecine interne 33 (2012) 4-12



Annexe 5 :

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

B. Terrier et al. / La Revue de médecine interne 33 (2012) 4-12



Annexe 6 :

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 (Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement)
Grippe saisonnière (vaccin nasal)		Contre-indiqué
Fièvre 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	Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé - 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	A partir de l'âge de 1 an , en fonction de l'évolution de l'AMM des vaccins disponibles si : - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; - traitement par inhibiteur du C5a (Soliris®).
Pneumocoque	Recommandé chez tous les patients (enfants et adultes). Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent :

			<p>schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. – 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.</p> <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 polysidique 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 polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.</p>
Papillomavirus humains			
Grippe injectable)	saisonnière	(vaccin	Mêmes recommandations qu'en population générale.
Hépatite A			Pour tous les patients (enfants et adultes) chaque année selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur. Mêmes recommandations qu'en population générale.



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 autoimmune 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. **Hehlgans T, Männel DN.**
The TNF-TNF receptor system.
BiolChem2002; 383:1581–5
23. **Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P.**
Tumor necrosis factor signaling *Cell/Death 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
Semin 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 Sfrikakis 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, Zuhul 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]. Disponible sur (:
[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 long–term outcome.
Cytokine 2008;44(3):373–6.
69. **Shapiro LS, Farrell J, Haghighi AB.**
Tocilizumab treatment for neuro–Behcet’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 neuro-Behçet.
[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. **Martel C, Jauberteau MO, Vidal E, Fauchais et al.**
Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif Pathophysiology of primary Sjögren's syndrome. Rev Med Interne (2014),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.011>
75. **Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, Gasnault J et al.**
CD4 CD25 high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome.
J Autoimmun 2005;24:235-42.
76. **Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM.**
Foxp3+ T-regulatory cells in Sjogren's syndrome: correlation with the grade of the autoimmune lesion and certain adverse prognostic factors.
Am J Pathol 2008;173:1389-96.
77. **Hansen A, Gosemann M, Pruss A, Reiter K et al.**
Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum 2004;50:1897-908.
78. **Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM et al.**
Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren Syndrome: Final Results of a Randomized Controlled Trial.
ACR Washington 2012 : N2554.
79. **Hachulla E.**
Les biothérapies hors AMM dans les maladies systémiques: Off-label use of biological therapies in systemic diseases.
La revue de médecine interne 31S (2010);S307-S314.

- 80. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R et al.**
Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.
Arthritis Rheum 2001;44:2371-5.
- 81. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G et al.**
Inefficacy of Infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled trial of remicade in primary Sjögren's syndrome (TRIPSS).
Arthritis Rheum 2004;50:1270-6.
- 82. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan R et al.**
Etanercept in Sjögren's syndrome. A twelve-week randomized, double-blind, placebo controlled pilot clinical trial.
Arthritis Rheum 2004;50:2240-5.
- 83. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.**
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. Rev Med Interne (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>.
- 84. Mathian A, Sibilia J, Amoura Z.**
Traitement du lupus systémique par les anticorps monoclonaux : présent et futur.
La revue de médecine interne 36S (2015) ;A8-A18.
- 85. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ et al.**
Efficacy and safety of Rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with Rituximab (LUNAR) study. Arthritis Rheum 2012;64:1215-26.
- 86. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC et al.**
Efficacy and safety of Rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of Rituximab trial.
Arthritis Rheum 2010;62:222-33.
- 87. Merrill JT, Buyon JP.**
Rituximab: wanted dead or alive.
Arthritis Rheum 2010;62:2188-91.
- 88. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, Izquierdo MG et al.**
Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus 2012;21:1063-76.

89. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M et al.**
Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–82.
90. **Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD et al.**
American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797–808.
91. **Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT et al.**
Prospective observational single–centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with Rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280–6.
92. **Tedeschi B, Arnaud L, Hie M, Mathian A, Amoura Z.**
Successful treatment of combined proliferative and membranous lupus nephritis using a full corticosteroid–free regimen. *Ann Rheum Dis* 2014;73:474–5.
93. **Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB et al.**
Adverse events and efficacy of TNF–alpha blockade with Infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long term follow–up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451–4.
94. **Cortes–Hernandez J, Egri N, Vilardell–Tarres M, Ordi–Ros J.**
Etanercept in refractory lupus arthritis: an observational study. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:672–9.
95. **Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J et al.**
Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open–label phase I dosage–escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542–52.
96. **Ellman MH, Mac Donald PA, Hayes A.**
Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl.):S392.
97. **Denton CP, Engelhart M, Tvede N, Wilson H et al.**
An openlabel pilot study of Infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433–9.

98. **Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P et al.**
Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with Adalimumab.
Ann Rheum Dis 2006;65:834-5
99. **Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G et al.**
B cell depletion with Rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.
Arthritis Rheum 2009;60:578-83.
100. **Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C et al.**
Experience with Rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study.
Rheumatology (Oxford) 2010;49:271-80.
101. **Dayer JM, Choy E.**
Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15-24.
102. **Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM et al.**
Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity.
Arthritis Rheum 2000;43:1041-8.
103. **Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, Marin-Vidalled MJ et al.**
Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. Cytokine 2008;44:207-20.
104. **Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I.**
Treatment of longstanding active giant cell arteritis with Infliximab: report of four cases.
Arthritis Rheum 2001;44:2933-5.
105. **Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M et al.**
Physiopathologie des vascularites ANCA-positives.
Presse Med. 2012; 41: 996-1003.
106. **Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Mahr A et al.**
Pathogenesis of primary systemic vasculitides (I): ANCApositive vasculitides.
Presse Med 2005;34(14):1013-22.
107. **Guillevin L, Biothérapies et traitement des vascularites nécrosantes.**
La revue de médecine interne 31S (2010) ;S304-S306.

108. **The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.**
Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis.
The New England Journal of Medicine 2005;352(4):351-61.
109. **de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M et al.**
Infliximab or Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis. A prospective randomized multicenter study in 17 patients. Submitted.
110. **Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P et al.**
Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis.
The New England Journal of Medicine 2010;363:221-32.
111. **Houman MH,**
Physiopathologie de la maladie de Behçet.
La Revue de Médecine Interne;S35(2014);90-96
112. **Keyston EC.**
The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases.
Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl. II):ii79-83.
113. **Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S et al.**
Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - review and basis for recommendations.
Rheumatology (Oxford) 2007;46:736-41.
114. **Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B et al.**
Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - review and basis for recommendations. Eular recommendations for the management of Behçet disease.
Ann Rheum Dis 2008;67:1656-62.
115. **Fautrel B, Sibilila J, Mariette X, Combe B,**
Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases.
Ann Rheum Dis 2005;64:262-6.
116. **Ramanan AV, Schneider R.**
Macrophage activation syndrome following initiation of Etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 2003;30:401-3.

- 117. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM et al.**
Systematic review: efficacy and safety of Rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.
Ann Intern Med 2007;146:25-33.
- 118. 118. B. Godeau: Purpura thrombopénique auto-immun.**
EMC 2008.
- 119. 119. Godeau B, Fain O, Porcher R, Lefere F et al.**
Rituximab is an alternative to splenectomy in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a multicenter prospective study.
Blood 2006;108:45a.
- 120. 120. Köhler G, MILSTEIN C.**
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Nature 1975 ; 256:495-7.
- 121. 121. LÉVY-CHAVAGNAT D.**
Immunoglobulines : des cibles multiples.
Actualités pharmaceutiques ; n° 529 ; octobre 2013
- 122. 122. Fecteau J-F.**
Étude comparative de la réponse des lymphocytes B humains naïfs et mémoires in vitro.
Université Laval Doctorat en microbiologie 2007-04
- 123. Abitbol V, Berenbaum F, Breban M, Bricaire F et al.**
Recommandations sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Juillet 2005.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بإدلا وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإدلا رعائتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الأدوية البيوعلاجية في الطب الباطني

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 30 / 11 / 2016

من طرف

الآنسة مريم يحيوي

المزداة في 31 يوليوز 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأدوية البيوعلاجية- الريتوكسيماب - الطوسيليزوماب - مضاد ألفا تنف-
الأمراض الممنعة للذات.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

م. زحلان

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

ل. بنجيلالي

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة

السيدة

السيدة

السيد

السيد