



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 427

Etude Evolutive des patients sous biothérapie à l'her

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 24/12/2020

PAR

Monsieur Hatim SERROUKH
Né le 22 Mai 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: Biothérapie; Enfants; Evolution

Membres du Jury :

Madame Yamna KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Madame Bouchra CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

Madame Amal THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des</i>

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leïla
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* *Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN EI Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
Est.
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

* *Enseignants Militaires*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*

* *Enseignants Militaires*

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces



A mes parents

Avec tous mon respect et mon amour que j'ai pour vous.

Ce travail est le fruit de vos efforts et énormes sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.

Que Dieu vous garde et vous procure longue vie pleine de joie.

A ma très chère famille

*Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement,
mon amour et mon respect.*

*Quez dieu vous garde avec une longue vie et avec de la joie et
du bonheur dans votre vie*

A mes très chers amis

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus
sincères.*

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous les personnes qui nous a aidé à réaliser et achever de ce
travail.*



Remerciements

A notre maître et président de jury

Mme Yamna KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour avoir accepté la demande de juger cette thèse.

Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.

A notre maître, et rapporteur de thèse

Mme Bouchra CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

*Vous nous avez toujours accueilli avec amabilité et sympathie,
malgré vos nombreuses occupations professionnelles.*

*Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils nous
ont facilité l'élaboration de ce travail. Que ce travail soit
l'expression de notre profonde gratitude et le témoignage de
notre grande estime.*

A notre juge de thèse
Mme Amal THIMOU IZGUA
Professeur de Pédiatrie

*Nous sommes profondément touché par votre gentillesse, votre
accueil et vos remarquables qualités humaines et
professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.
Veuillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre
reconnaissance.*



Liste des illustrations

Liste des graphiques

Graphique 1 : classification des patients en fonction la maladie	18
Graphique 2 : classification des malades en fonction l'âge du diagnostic	19
Graphique 3 : classification des malades selon le sexe.....	20
Graphique 4 : classification des patients en fonction l'origine géographique	21
Graphique 5 : Les antécédents chez les patient	22
Graphique 6 : % des patients ayant un retard de croissance.....	26
Graphique 7 : classification des malaes ayant reçu les AINS.....	31
Graphique 8 : classification des patients ayant reçu ladalimumab en fonction de leur maladie...33	
Graphique 9 : classification des patients ayant reçu l'Etanercept en fonction de leur maladie	34
Graphique 10 : classification des patients ayant reçu Tocilizumab en fonction de leur maladie	35
Graphique 11 : Evolution de la CRP et VS sous ACTEMRA.....	37
Graphique 12 : Evolution de score de guannini chez les patients sous ACTEMRA	38
Graphique 13 : Réponse des patients au traitement par l'Etanercept.....	39

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification radiologique de steinbroker.....	28
Tableau 2 : Les traitements reçus avant la biothérapie.....	32
Tableau 3 : L'âge moyen des patients qui ont reçu le tocilizumab dans d'autres études	43
Tableau 4 : type de maladie des patients ayant reçu la biothérapie	46
Tableau 5 : Amélioration du syndrom inflammatoire biologique en comparaison avec d'autres études...48	
Tableau 6 : Classification radiologique de Steinbroker.....	48

Liste des figures

Mécanismes d'action des anti-IL6.....	
Mécanismes d'action de Rituximab	



Sommaire

Introduction	1
A. Définition	2
B. Objectif :.....	3
Matériel et méthodes	13
A. Matériels d'étude :	14
1. Echantillon :.....	14
2. Matériels d'étude :.....	14
B. Méthodes d'étude :	15
1. Description de la fiche d'exploitation :	16
Résultats	17
A. Données épidémiologique :.....	18
1. Nombre de patients :	18
2. Age au moment du diagnostic :.....	19
3. Sexe :.....	20
4. Origine géographique :.....	21
B. Antécédents :	22
C. Données cliniques :	23
1. Type de la maladie :.....	23
2. Motif d'hospitalisation :	23
3. Atteinte articulaire :	23
3.1. Arthrite :.....	23
3.2. Déformations articulaires :.....	25
4. Fièvre :.....	25
5. Atteinte articulaire :	25
6. Retard de croissance :.....	26
D. Données paracliniques :	27
1. Bilan biologique :.....	27
1.1. Hémoglobine :	27
1.2. Globules blancs :.....	27
1.3. Plaquettes :.....	27

1.4.	d- VS (1ère heure) :	27
1.5.	La CRP :	27
2.	Bilan immunologique :	28
2.1.	Anticorps anti-nucléaires (AAN) :	28
2.2.	Facteur rhumatoïde :	28
3.	Bilan radiologique :	28
3.1.	Radiographie standard des articulations :	28
3.2.	Radiographie Thoracique :	29
3.3.	Echographie des articulations :	29
3.4.	Echographie trans-thoracique :	30
E.	Modalités thérapeutiques :	30
1.	Traitement avant la biothérapie :	30
1.1.	Anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) :	30
1.2.	Les corticoïdes :	31
1.3.	Immunosuppresseur :	31
1.4.	Rééducation physique :	32
2.	Biothérapie :	33
2.1.	Adalimumab	33
2.2.	Etanercept	34
2.3.	Anakinra	35
2.4.	Tocilizumab	35
F.	Evolution des malades sous biothérapie	36
1.	Efficacité :	36
2.	Tolérance :	41
	<i>Discussion</i>	42
A.	Données épidémiologiques :	43
1.	Age :	43
2.	Sexe :	44
3.	Délai diagnostique :	44
B.	données cliniques :	45

1. Type de la maladie :	45
2. Retard de croissance :	47
C. Données paracliniques :	47
1. Bilan biologique :	47
2. Bilan radiologique :	48
D. Evolution après la biothérapie (efficacité et tolérance)	49
1. Efficacité :	49
2. Tolérance :	59
<i>Conclusion</i>	65
<i>Résumés</i>	70
<i>Bibliographie</i>	74



A. Définition

Les biothérapies sont des traitements récents qui ont pour cible des molécules impliquées dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques.

On nomme biothérapies toutes les thérapeutiques issues du génie biologique ; Elles recouvrent la thérapie génique, l'enzymothérapie, la thérapie cellulaire (sur cellules souches ou différenciées) ou tissulaire (greffe d'organe) et l'immunothérapie. Ce dernier domaine, connaît une croissance exponentielle ces dernières années, multipliant les niveaux de contrôle de la réponse immune allogénique, auto-immune, allergique, inhibant la croissance tumorale ou l'infection. Les molécules utilisées correspondent pour la plupart à des anticorps monoclonaux produits par des cellules humaines ou humanisées ; élaborées par compréhension des mécanismes physiopathologiques (maladies inflammatoires).

La rhumatologie pédiatrique englobe un grand nombre de pathologie inflammatoire de caractère aigu et chronique qui concerne les maladies du système immunitaire : lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite la maladie de Behcet.les maladies de l'appareil locomoteur : maladie de Still,oligoarthrite, psoriasis. pour lesquelles la biothérapie a joué un rôle important dans la diminution de la gravité et le nombre de rechute de ces maladie ainsi que d'améliorer le pronostic.

La compréhension de la physiopathologie des maladies rhumatismales, ainsi que le développement des études thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel de ces maladies chez l'enfant.

B. Objectif :

Notre travail consiste à étudier l'évolution des enfants mis sous biothérapie à partir de 2015 au sein de l'unité de rhumatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant

CHU Ibn Sina et à discuter les résultats à la lumière des données de la littérature concernant ce traitement.

C. Rappel sur la BIOTHERAPIE :

Les études ancienne et récente sur la biothérapie ont permis de distinguer plusieurs molécules utilisées chez l'enfant et classées selon leurs mécanismes d'action .

1. Traitements ciblant le réseau cytokinique : Les traitements ciblant les cellules immunitaire

Les cytokines correspondent à des entités de médiateurs protéiques qui jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

Les études cliniques et thérapeutiques de ces molécules intéressent un grand nombre de pathologies intéressant l'enfant.

Ils permettent ainsi la régulation du fonctionnement des cellules inflammatoires .

Plusieurs cytokines présentent un rôle important dans la réponse inflammatoire.

1.1. Anti-TNF alpha :

« Le TNF alpha est, à l'état physiologique, une cytokine pro-inflammatoire de la défense immunitaire ».

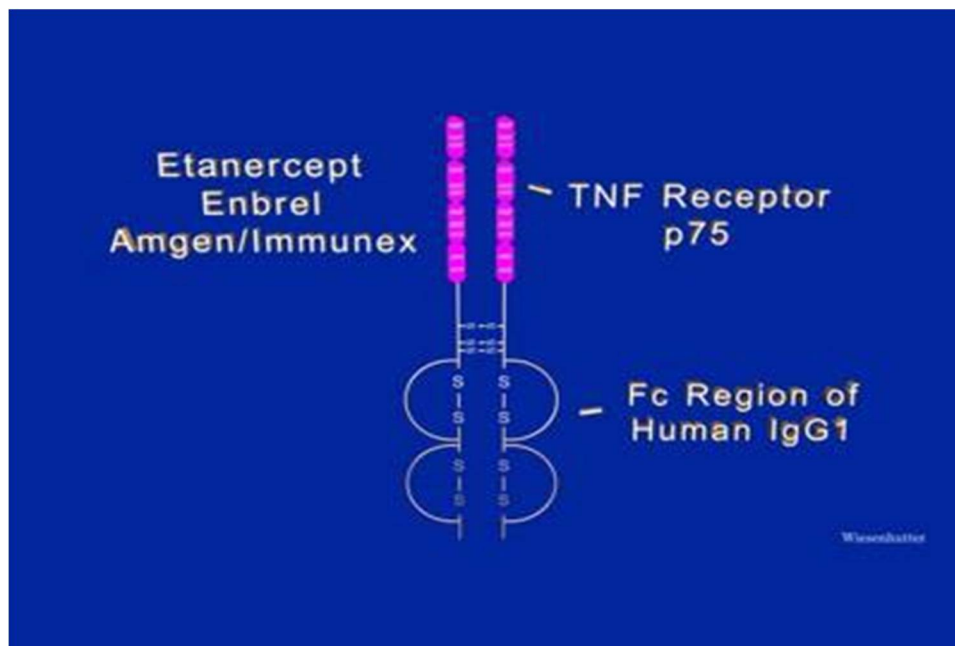
« Dans de nombreuses affections, le TNF alpha est produit en quantité excessive et de façon prolongée, ce qui a de nombreuses conséquences néfastes pour l'organisme. Le TNF alpha constitue donc une cible thérapeutique privilégiée.

Il existe deux types de récepteur membranaire au TNF-alpha : le TNF récepteur de type I (55 kDa) et le TNF récepteur de type II (75 kDa). La partie extracellulaire de ces deux récepteurs peut être clivée, générant des récepteurs solubles capables de lier le TNF-alpha et de moduler ses effets » [14]

-Il présente deux catégories

- Sa posologie est de 0,4 mg /kg 2/semain

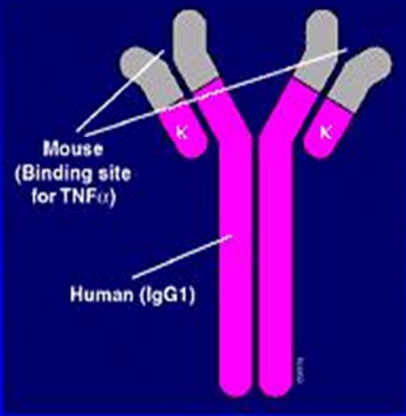
- Injectée par voie sous cutanée



❖ **Infliximab** :

- Il s'agit d'un anti-TNF alpha partiellement humanisé IgG1
- Correspond à un traitement immun modulateur
- Responsable d'une réponse cytotoxique

Remicade® (Infliximab)



- Chimeric IgG1 monoclonal antibody
- High affinity binding to $\text{TNF}\alpha$ ($K_a = 10^{10}\text{M}^{-1}$)
- Neutralizes only $\text{TNF}\alpha$
- Highly stable complexes
- Selective lysis of activated $\text{TNF}\alpha$ expressing cells

❖ **Adalimumab :**

- Il s'agit d'un anti-TNF alpha humanisé
- Elle présente un demie vie allongée avec une bonne tolérance pour les patients
- Sa posologie est de 24 mg/m²
- Injectée une ou deux fois par semaine par voie sous cutanée.



❖ Remsima :

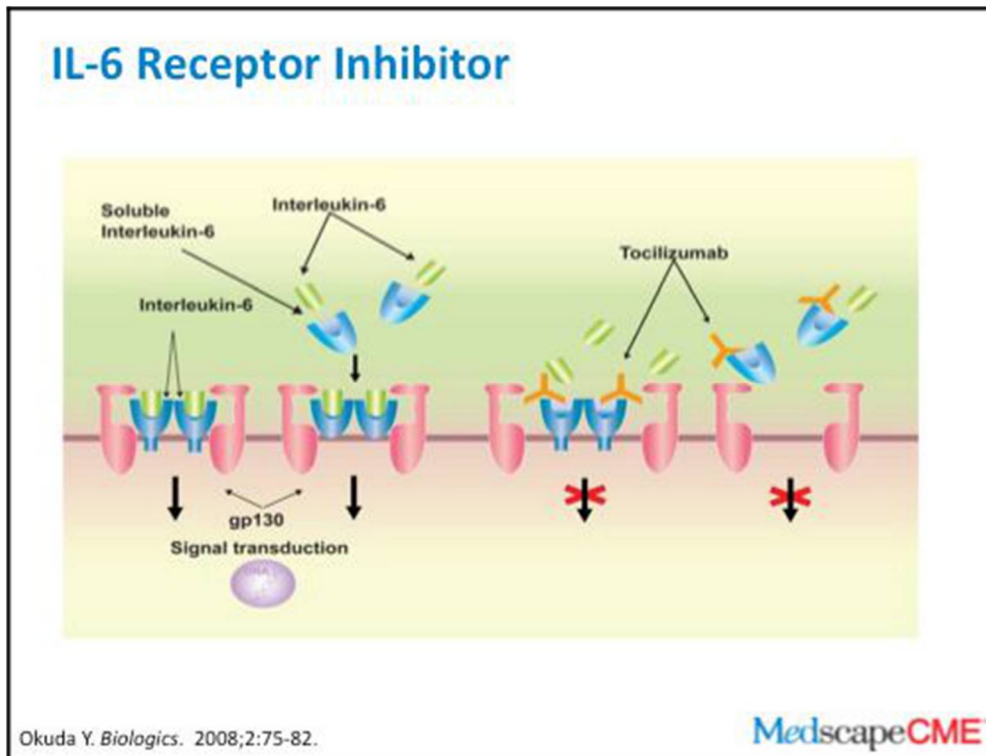
- Remsima est le premier anticorps monoclonal bio similaire au monde Développé par Celltrion. A la différence de génériques :les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaire mais pas Identiques aux biothérapie de référence ayant déjà l'autorisation de mise en Marché.
- Il ralenti la progression de la maladie en neutralisant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) .qui est une cause fréquente de maladies auto-immunes.
- il est indiqué dans le traitement de la maladie de crohn active chez l'enfant et les adolescents de 6 à 17 ans ;dans le traitement du

Rhumatisme psoriasique : ainsi que la polyarthrite rhumatoïde : la MC et, RCH chez l'adulte

1.2. Anti-IL-6 (Tocilizumab):

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire capable d'induire la synthèse des protéines de l'inflammation par le foie ainsi que l'activation des lymphocytes B et capable de stimuler la prolifération des fibroblastes et des ostéoclastes. Il est synthétisé par les monocytes, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les lymphocytes et stimulé par par IL1 et TNF alpha

- **Le Tocilizumab (Actemra)** est un anticorps monoclonal totalement Humanisé anti IL6 qui a une haute affinité pour les récepteurs membranaires et solubles de l'IL6. La posologie recommandée est de 8 à 12 mg/kg/15 j en IV



Mécanismes d'action des anti-IL6

1.3. Anti l'IL-1 :

- L'IL1 est une cytokine qui joue un rôle majeur dans la survenue des phénomènes inflammatoires associés aux maladies auto-immunes.
- Il est principalement sécrétée par les monocytes, les macrophages, les PNN et dans une moindre mesure par les lymphocytes B et T, ainsi que par les cellules endothéliales.
- Il existe deux formes de l'IL-1 (IL-1a et IL-1b), qui se lient aux mêmes récepteurs. L'IL-1 entraîne des effets biologiques multiples, tels que la stimulation de la production de chimiokines et l'expression accrue des intégrines, qui interviennent dans le recrutement de l'infiltrat inflammatoire, ainsi que la libération de prostaglandines impliquées dans la fièvre et l'inflammation. Physiologiquement, les

effets de cette cytokine sont modulés par l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA), qui entre en compétition avec l'IL-1 au niveau de son récepteur.

❖ **Anakinra(Kineret) ®**

Est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL1 .La posologie recommandée est 2 mg/kg/j avec administration sous –cutanée

❖ **Canakinumab ou Ilaris ® :**

Est un AC monoclonal humain anti IL-1 B.

Il se distingue de l'Anakinra par une demi-vie plus longue, permettant d'éviter le recours à une administration quotidienne .4 mg/kg en sous cutané toutes les 4 semaines.

2. Traitements ciblant la communication cellulaire :

Anti-CTLA-4 : (blocage du contact B7-CD28 entre cellules dendritiques et lymphocytes T)

Après reconnaissance par leur récepteur spécifique TCR, les LT ont besoin d'un second signal pour s'activer, proliférer et survivre. Ce signal de costimulation peut être soluble ou membranaire. Par exemple, les molécules membranaires CD80 et CD86 présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes se lient spécifiquement à leur ligand CD28, présent sur le lymphocyte T pour induire une activation lymphocytaire.

CTLA4 est une autre molécule membranaire du lymphocyte T qui peut également se lier à CD80 et CD86 mais qui a un effet opposé sur l'activation lymphocytaire, induisant l'anergie lymphocytaire.

□ L'**Abatacept ou Orencia** ® est une protéine recombinante de fusion formée de CTLA-4 et du Fragment Fc d'une IgG1 humaine

- Il se fixe sur B7 avec une affinité supérieure à CD28 et permet d'inhiber l'interaction activatrice du LT B7 –CD28.
- Il est administré en intra-veineux : 10 mg /kg à j1, j15 puis/ 4 semaines.

3. Agents ciblant les cellules immunitaires :

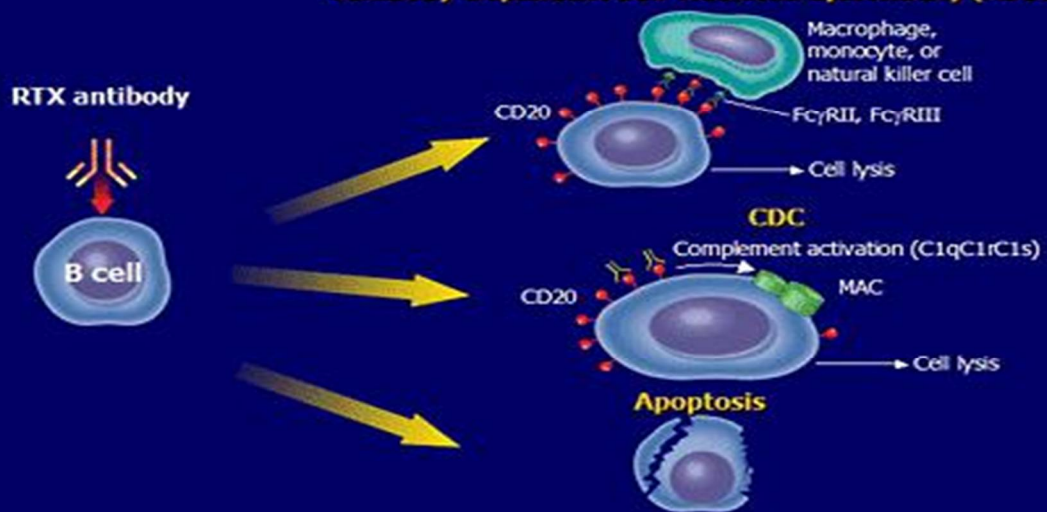
Anti – CD20 : Le rituximab (Mabthéra) :

Le Rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique anti lymphocyte B (anti-CD20) constitué des régions variables d'un AC murin anti-CD20 fusionné avec fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG1 + Chaîne légère kappa.

- Il est dirigé contre le récepteur CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Il agit en détruisant sa cible : le lymphocyte B
- La posologie recommandée est 375 mg/m² toutes les 2 semaines en IV

Rituximab: Mechanism of Action

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans.* 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood.* 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood.* 1994;83:435-445; Clynes RA et al. *Nat Med.* 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-1492.

Mécanismes d'action de Rituximab .



Matériel et méthodes

A. Matériels d'étude :

1. Echantillon :

La population d'étude concerne des enfants suivis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) au CHU Ibn Sina : service de pédiatrie + consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr. Chkirate).

L'échantillon d'étude englobe tous les enfants recevant ou ayant reçu la biothérapie à partir de 2015 après préparation pré biothérapeutique obligatoire :

•Préparation à la biothérapie :

- -examen clinique complet
- -traitement ATB
- -mise à jour vaccinal (pneumo, hépatite ; BK)
- -bilan : infectieux ; sérologies virales

2. Matériels d'étude :

- Registre du service de pédiatrie IV à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.
- Registre de la consultation de rhumatologie pédiatrique (Pr. Chkirate).
- Dossiers des malades et les observations cliniques bien détaillées des malades.
- Des fiches d'exploitations comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution post thérapeutique.

B. Méthodes d'étude :

Enquête descriptive et analytique avec un suivi longitudinal prospectif menée auprès des enfants suivis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), CHU Ibn Sina en se basant sur des fiches d'exploitations comportant toutes les données , cliniques, paracliniques épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.

Description de la fiche d'exploitation :

Identité	Diagnostic	Antécédents	Manifestations cliniques	Paracliniques	Traitement antérieur à la biothérapie	Biothérapie	Evolution sous biothérapie
- Nom complet	- Type de la maladie	-Notion de la consanguinité	-Fièvre.	- Bilan biologique :	- AINS : type, dose, durée	+Tocilizumab	Score de guannini
- Age	-Age de diagnostic	-Cas similaire dans la famille	-Atteinte articulaire : douleur ; raideur ; synovite ; déformations	+ NFS Hg GB (PNN) ; PLQ. + CRP.VS	- Corticoïdes : Voie d'administration ; dose ; durée.	âge de début, posologie, durée.	
- Sexe	-Age de début de la maladie	-autres	-Siège de l'atteinte	- Bilan immunologique :		_____	
- Origine	-Délai diagnostic		Articulaire : petites ; grosses articulations ; atteinte axiale	Bilan radiologique	- Immuno-supresseurs : MTX ; sulfasalazine, durée, dose	Etanercept : dose, durée	
- Numéro d'entrée	(délai entre 1 ^{er} signe et diagnostic)		-Atteinte extra-articulaire : cutané ; ophtalmologique; cardiaque	Autres selon les cas		Anakinra : dose, durée	
			-Retard de croissance...			Adalumimab : durée ; dose	*A court terme
						-Remsima	*A moyen terme
							*A long terme



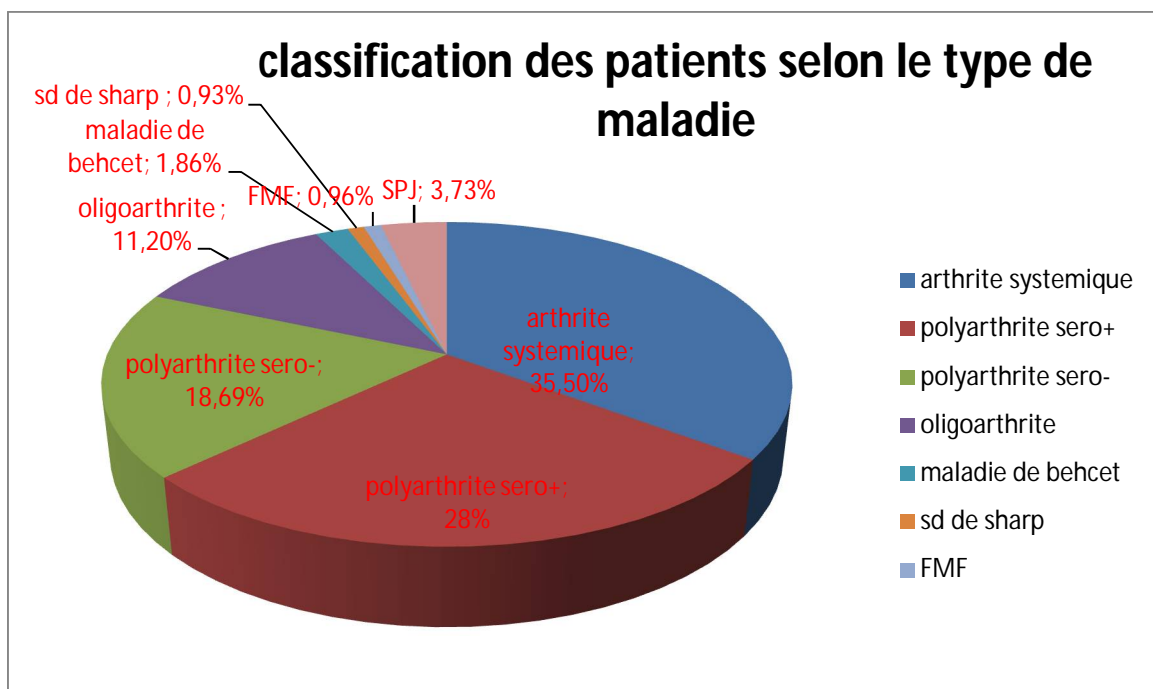
Résultats

Notre étude a concernée 107 enfants qui ont reçu un traitement par la biothérapie

A. Données épidémiologique :

1. Nombre de patients :

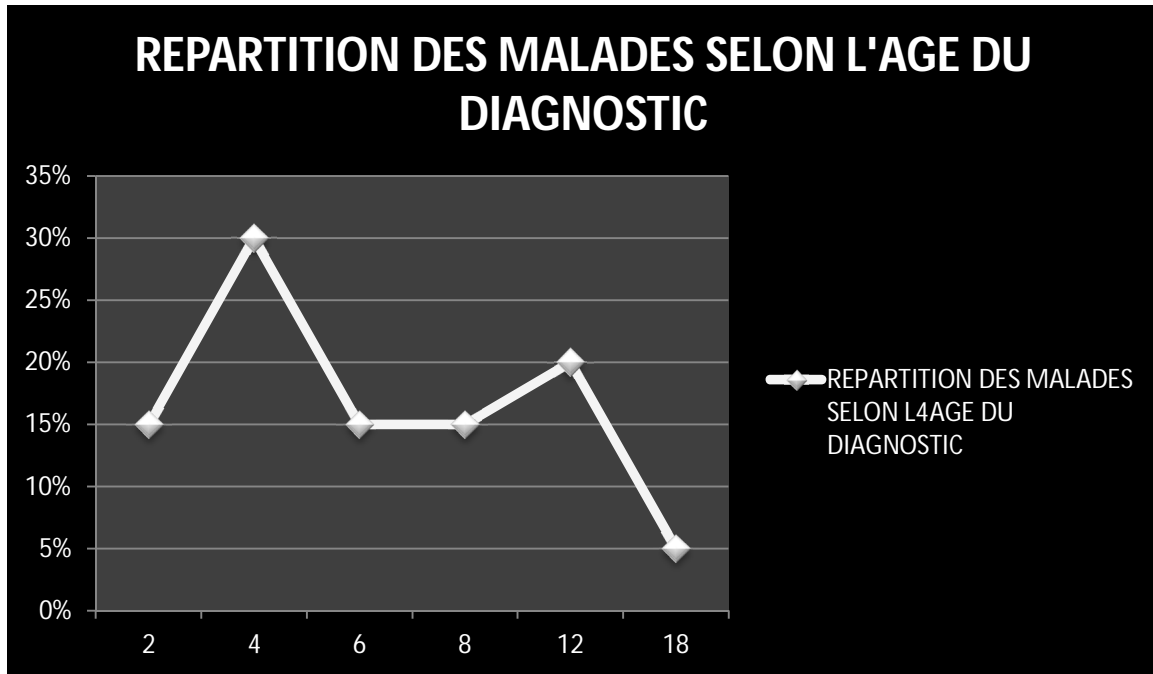
- 37 patients (35.5%) avaient une arthrite systémique (AS)
- 30 patients (28%) avaient une polyarthrite sero +
- 20 patients (18.69%) avaient une polyarthrite sero –
- 12 patients (11.2%) avaient une oligoarthrite avec atteint oculaire sévère
- 4 cas (3.73%) avaient une Spondylarthrite juvénile (SPJ)
- 2 patients (1.86%) avaient une maladie de BEHCET
- Un patient (0.93%) avait un sd de SHARP
- Un patient (0.93%) avait une fièvre méditerranéenne (FMF)



Graphique 1 : classification des patients en fonction du type de la maladie

2. Age au moment du diagnostic :

Patients âgés de 2ans à 18ans ; dont l'âge moyen était de 6 .5ans



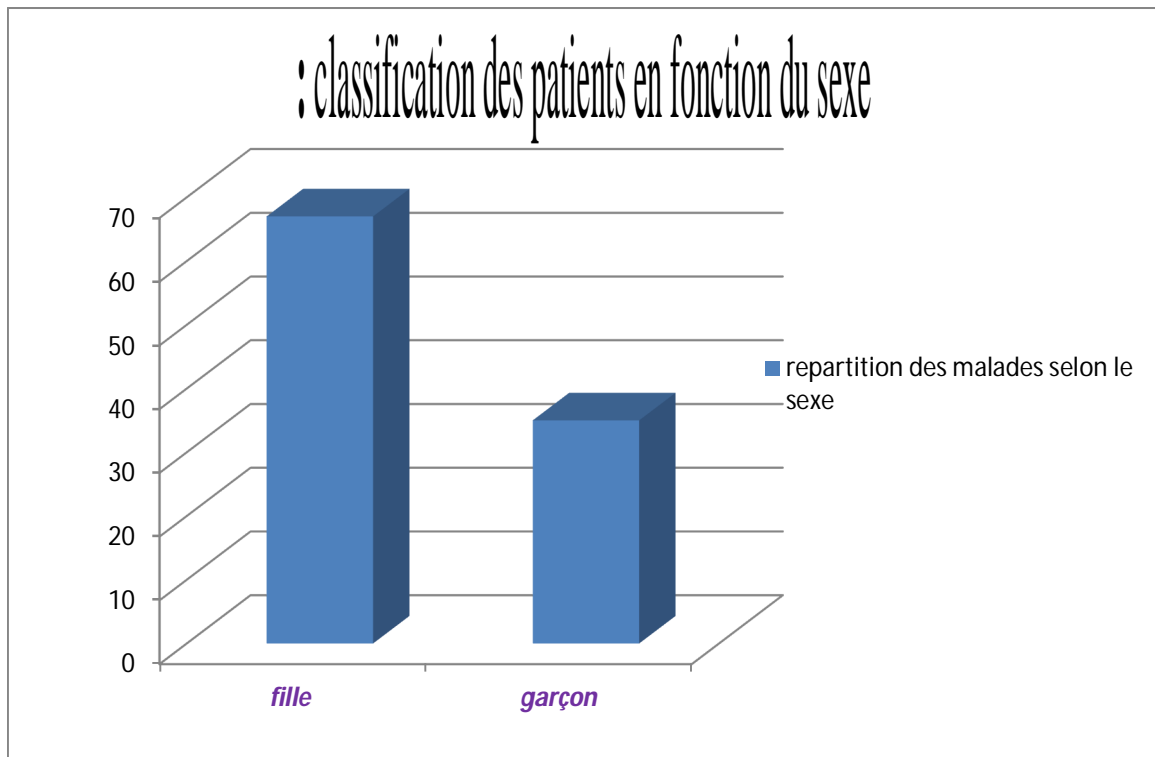
Graphique 2 : Répartition des malades selon l'âge du diagnostic

On note un pic de malades à l'âge de 4 ans

3. Sexe :

Notre étude a porté sur 107 patients dont 40 de sexe masculin (36.44%) et 67 de sexe féminin (64%)

- le sexe ratio est de 1.9 en faveur des filles.

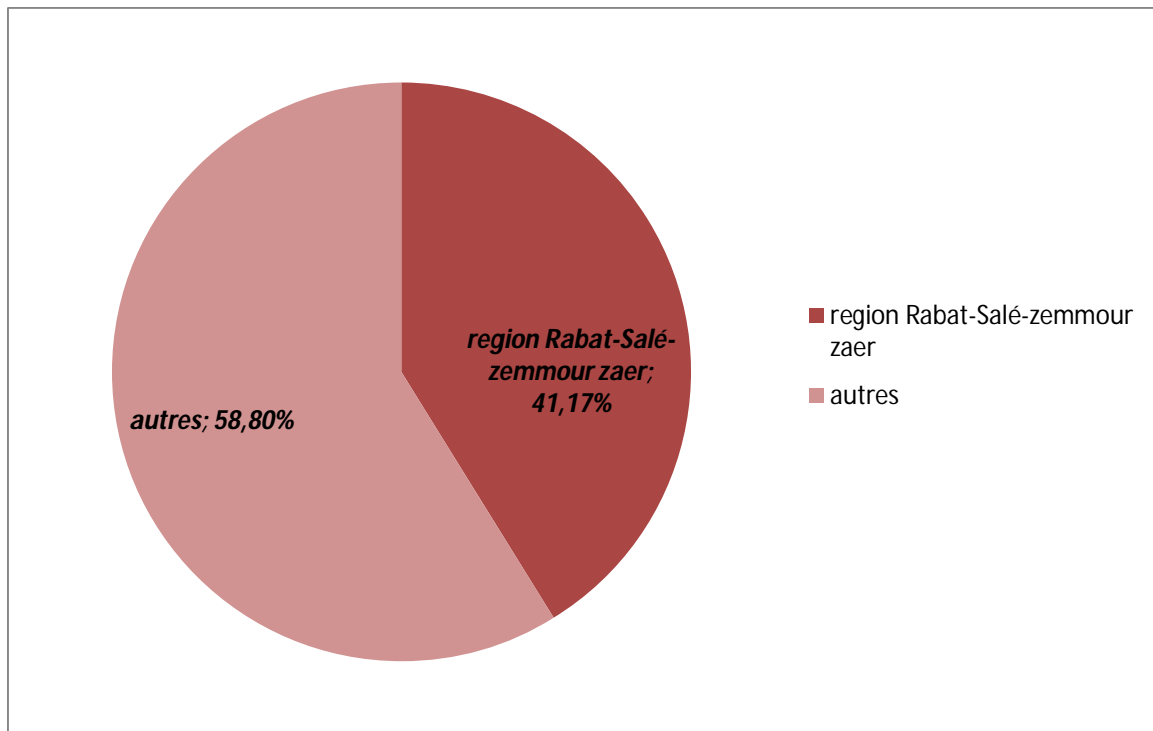


Graphique 3 : classification des patients en fonction du sexe

4. Origine géographique :

- En ce qui concerne la répartition géographique ,42 patients (soit 41.17%) se Trouve dans la Région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaer.
- Le reste (soit 58.8%) se trouve dans : KENITRA, NADOR; SIDI SLIMANE; CHEFCHAOUEN: El housseima: Taza: MARRAKECH

Classification des patients en fonction de l'origine géographique

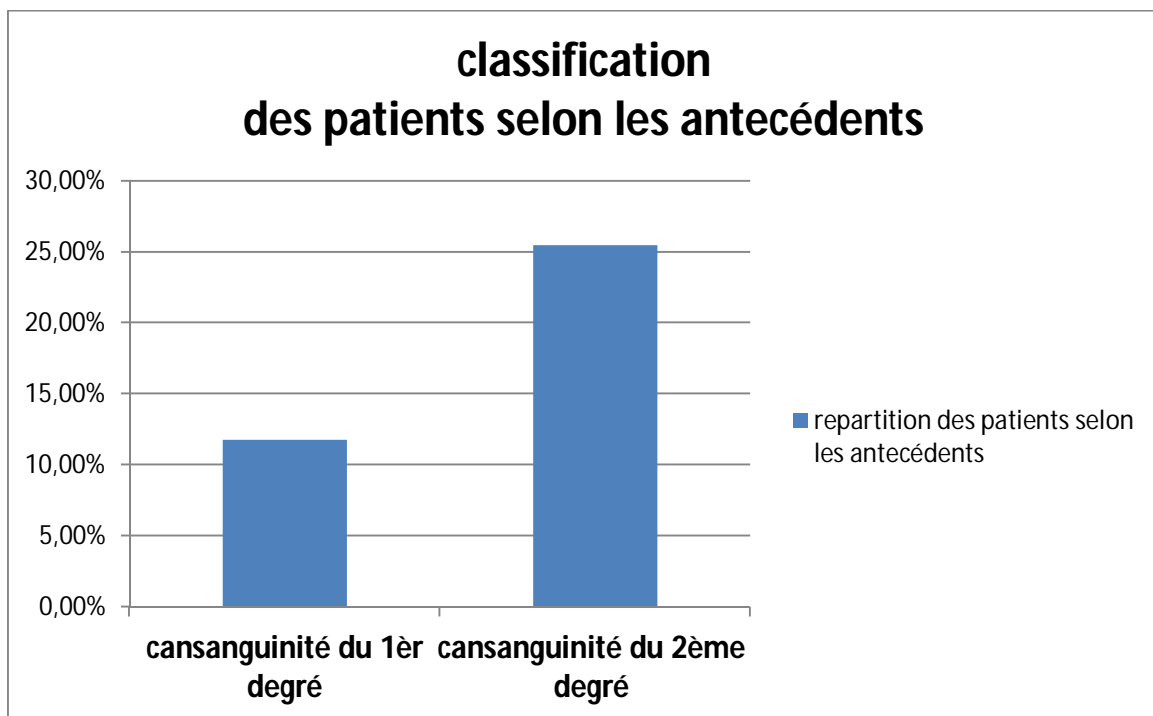


Graphique 4 : classification des patients en fonction de l'origine géographique

B. Antécédents :

Dans notre étude une notion de consanguinité est retrouvée chez 38 patients (35.5%), dont 12 issu d'un mariage consanguin du 1^{er} degré.

On note la présence de notion de rhumatisme inflammatoire dans la famille chez 10 patients



Graphique 5 : Les antécédents chez les patient

C. Données cliniques :

1. Type de la maladie :

Les cas de notre série d'étude sont répartis de la manière suivante :

- 37 cas (35.5%) sont atteints d'une ARTHRITE SYSTEMIQUE
- 30 cas (28%) atteint de polyarthrite sero +
- 20 cas (18.69%) atteint de polyarthrite SERO -
- 12 cas (11.2%) atteint d'oligoarthrite avec atteinte oculaire sévère
- 4cas (3.73%) avaient une SPJ
- 2 cas (1.86%) atteint d'une maladie de BEHCET
- Un patient (0.96%) avait une FMF
- un patient avait un sd de sharp

2. Motif d'hospitalisation :

DANS notre étude tous les patients ont été hospitalisés pour poly arthralgies de type inflammatoire et/ou signes systémiques.

3. Atteinte articulaire :

3.1. Arthrite :

Retrouvée chez tous les patients ; sous formes d'arthrites touchant les grosses ou les petites articulations on distingue :

- Une atteinte articulaire périphérique touchant les articulations des membres :

- **Grosses articulations** : Les articulations touchées dans notre série étaient essentiellement : les genoux ; les chevilles ; les coudes et les poignets.
- Dans notre étude l'atteinte des grosses articulations a été observée chez tous les patients (soit 100%).
- **Petites articulations** : L'atteinte articulaire dans notre série a touché les petites articulations (MCP et IPP) chez 62.50% des cas (63 patients) L'atteinte articulaire axiale : touchant essentiellement le bassin ; a été notée chez 10 patients (soit 9.8%) un atteint d'arthrite systémique et un ayant une spondylarthropathie juvénile.



Figure 1 : Arthrite des MCP gauche

3.2. Déformations articulaires :

Une déformation articulaire a été notée chez 15 de nos patients (14.7%)



Figure 2 : Flessum de coude chez un malade atteint d'AS

4. Fièvre :

La fièvre a été observée chez 85 malades de notre série (soit 79.4%);

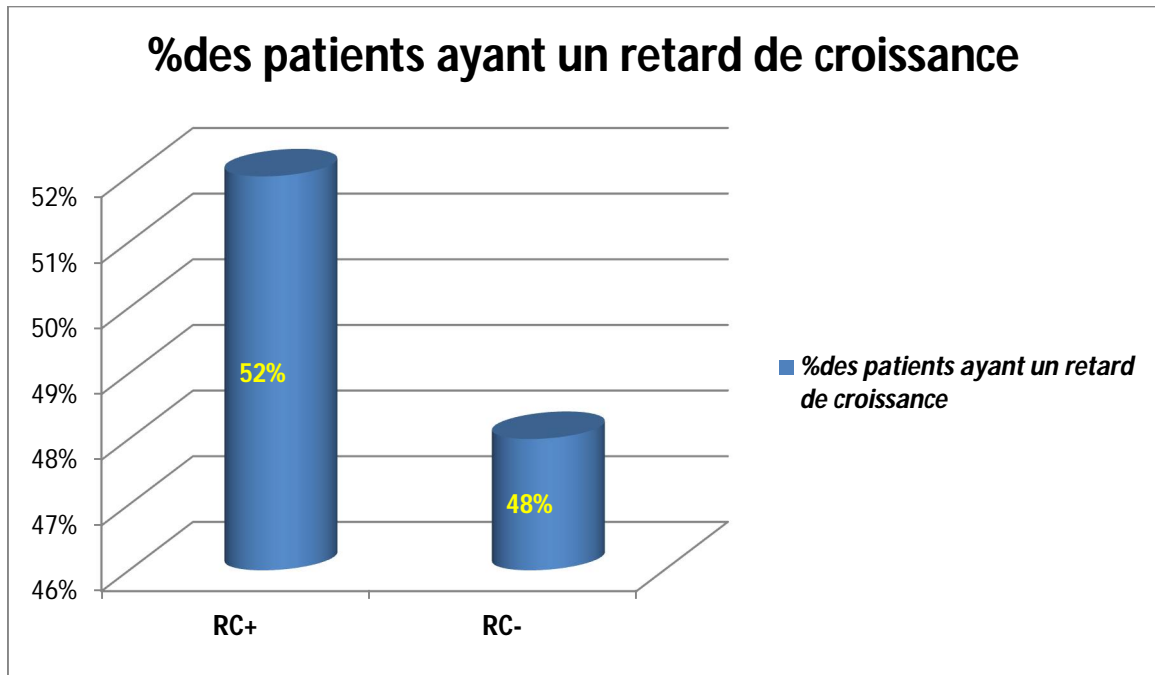
5. Atteinte articulaire :

Dans notre étude ; l'atteinte cardiaque a été observée chez plusieurs patients.

-elle se manifeste par : des précordialgies, tachycardie, assourdissement de bruits du cœur ; souffle systolique à l'auscultation.

6. Retard de croissance :

Un retard de croissance a été objectivé; en se basant sur les courbes de référence; chez 52% des cas :



Graphique 6 : % des patients ayant un retard de croissance.

D. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

1.1. Hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine dans notre échantillon d'étude était de 9g/dl avec des extrêmes allant de 5.2 g/dl à 10g/dl.

25 patients (soit 24.5%) avaient une anémie hypochrome microcytaire

1.2. Globules blancs :

La valeur moyenne des leucocytes était de 15000 éléments avec valeur minimale de 5300 éléments et valeur maximale de 42530 éléments.

Le taux de globules blanc moyen était au dessus de la valeur normale.

Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 60 patients

1.3. Plaquettes :

Le taux de plaquettes des malades variait entre 250000 éléments et 750000 éléments avec un taux moyen de 465000 éléments.

1.4. VS (1ère heure) :

La vitesse de sédimentation (VS) a été accélérée chez tous les patients avant le traitement par biothérapie avec une valeur moyenne de 66 et des extrêmes allant de 20 mm à 110mm

1.5. La CRP :

Avant le début de la biothérapie ; la CRP était positive chez tous les patients étudiés

- . ça valeur était de 15 mg/l à 280mg/l.

2. Bilan immunologique :

La recherche d'anticorps anti-nucléaire et de facteur rhumatoïde a été effectuée systématiquement chez tous les patients.

2.1. Anticorps anti-nucléaires (AAN) :

La recherche d'AAN était positive chez 7 patients atteints de polyarthrite séro + (soit 6.86%).

2.2. Facteur rhumatoïde :

Cherché chez tous les patients et revenu positive chez 5 patients ayant une polyarthrite séro+ (soit 4.9%).

3. Bilan radiologique :

3.1. Radiographie standard des articulations :

Réalisée chez 65 patients (soit 63.72%) dont 37 a révélé des anomalies (soit 43%) variant entre stade **II – III**

Tableau 1 : Classification radiologique de steinbroker

Stade I	ostéopénie
Stade II	En plus, pincement des interlignes
Stade III	En plus, érosions sous chondrales
Stade IV	En plus, fusion des interlignes



3.2. Radiographie Thoracique :

Réalisée au moment du diagnostic chez tous les patients ; et après devant tout signe d'appel

Elle a démontrée : Une pneumopathie chez un cas d'arthrite systémique.

Une cardiomégalie chez 2 patients atteint ; un ayant une péricardite minime et l'autre une cardiomyopathie dilatée des deux ventricules.

3.3. Echographie des articulations :

Une échographie articulaire était effectuée au moment du diagnostic si l'atteinte est mono articulaire, ou avant l'infiltration en cas de poussée ou d'activité persistante de la maladie à la recherche d'une synovite infra clinique.

3.4. Echographie trans-thoracique :

Elle a objectivé une péricardite de moyenne abondance chez un patients
chez un autre patient elle a mis en évidence une cardiomyopathie dilatée des
deux ventricules

Deux patients ont présenté au cours de l'évolution de leur arthrite
systémique une cataracte sous capsulaire postérieur

E. Modalités thérapeutiques :

1. Traitement avant la biothérapie :

1.1. Anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) :

*Indometacine(DI-INDO) :

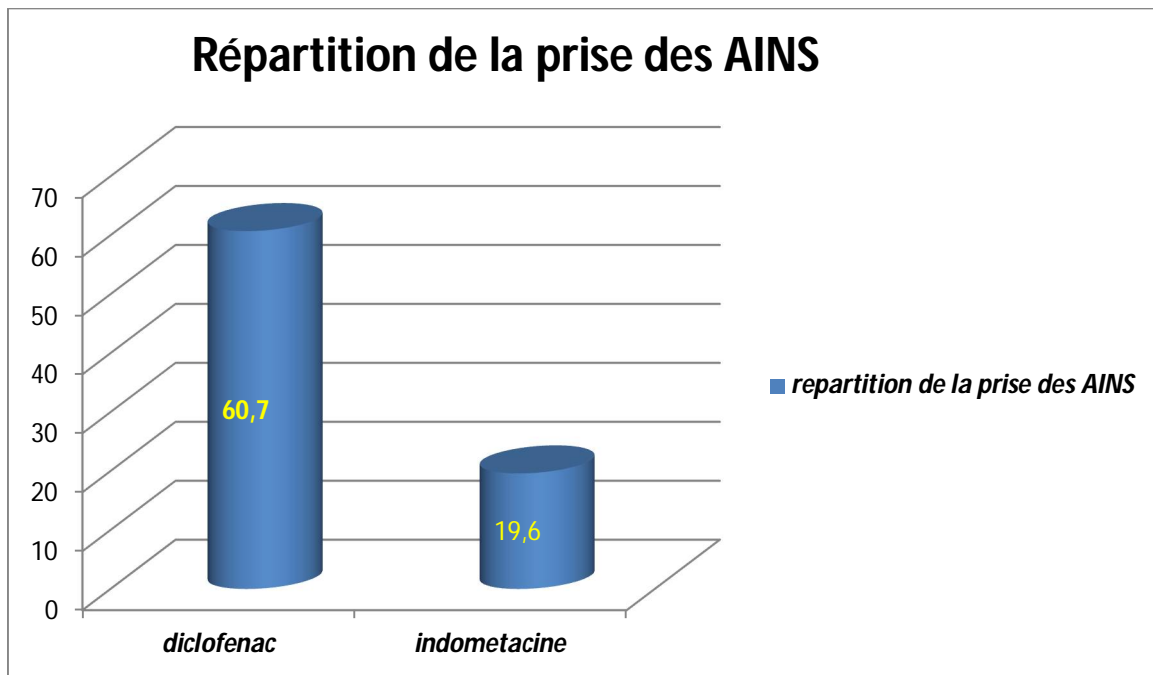
-dans notre étude 20 patients(19.6%) avaient reçu indometacine comme
traitement de 1^{ère} ligne

-la dose moyenne de prescription était de 2.5mg/kg/j.

*Diclofenac(DIFAL) :

62 patients(60.7%) avaient reçu le Diclofenac à une dose de 2-3 mg/kg/j

-dont 32 cas avaient une arthrite systémique,17 avaient une polyarthrite
sero+ , 10 avaient une polyarthrite sero – et 3 cas d'oligoarthrite.



Graphique 7 : classification des patients ayant reçu les AINS

1.2. Les corticoïdes :

(prédnisone) ont été prescrits 90 patients

- La dose de début était de 2 mg/kg/j
- Un traitement adjuvant a été associé : régime hygiéno-diététique: vitD; calcium; potassium
- 78 patients avaient une poussée sévère de la maladie avec un syndrome

Inflammatoire : ont reçu des bolus de corticoïdes avec une dose 1g/1.73m²: pendant 3 jours puis relais par voie orale.

1.3. Immunosuppresseur :

*Méthotrexate (MTX) :

Un traitement de fond à base de MTX a été donné chez 73 patients dont 30 cas avaient une arthrite systémique, 20 patients avaient une polyarthrite seo+ , 15 cas avaient une polyarthrite sero -, et 8 cas d'oligoarthrite

- La dose moyenne était de 15mg/m2/SEMAINE
- Une meilleure tolérance a été observée chez le patients qui ont reçu la Méthotrexate .

*Sulfasalazine :

- 5 patients avaient reçu la Sulfasalazine dont 3 cas avaient une arthrite systémique(AS) ; et 2 cas de polyarthrite sero-
- la posologie moyenne était de 50mg/kg/j
- une bonne tolérance à la sulfasalazine a été observée chez tous les patients.

Tableau 2 : Les traitements reçus avant la biothérapie

	<i>Arthrite systémique</i>	<i>Polyarthrite sero +</i>	<i>Polyarthrite sero-</i>	<i>oligoarthrite</i>	<i>Maladie de BEHCET</i>
corticoïde	35	22	12	8	2
AINS	32	17	10	3	0
methotrexate	30	20	15	8	0
sulfasalazine	3	0	2	0	0
colchicine	0	0	0	0	1

1.4. Rééducation physique :

-presque tous patients ont bénéficié d'une rééducation physique au moment de

L'hospitalisation

2. Biothérapie :

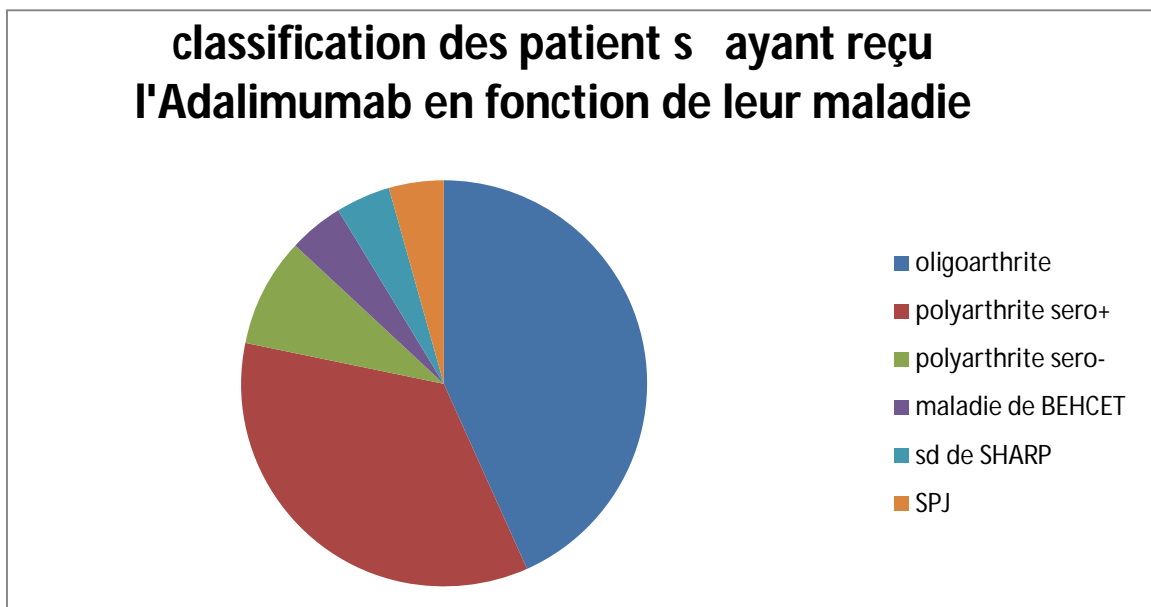
❖ *Age de début :*

L'âge moyen de début était de 6.5 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 18 ans.

❖ *molécules utilisées :*

2.1. Adalimumab (HUMIRA) :

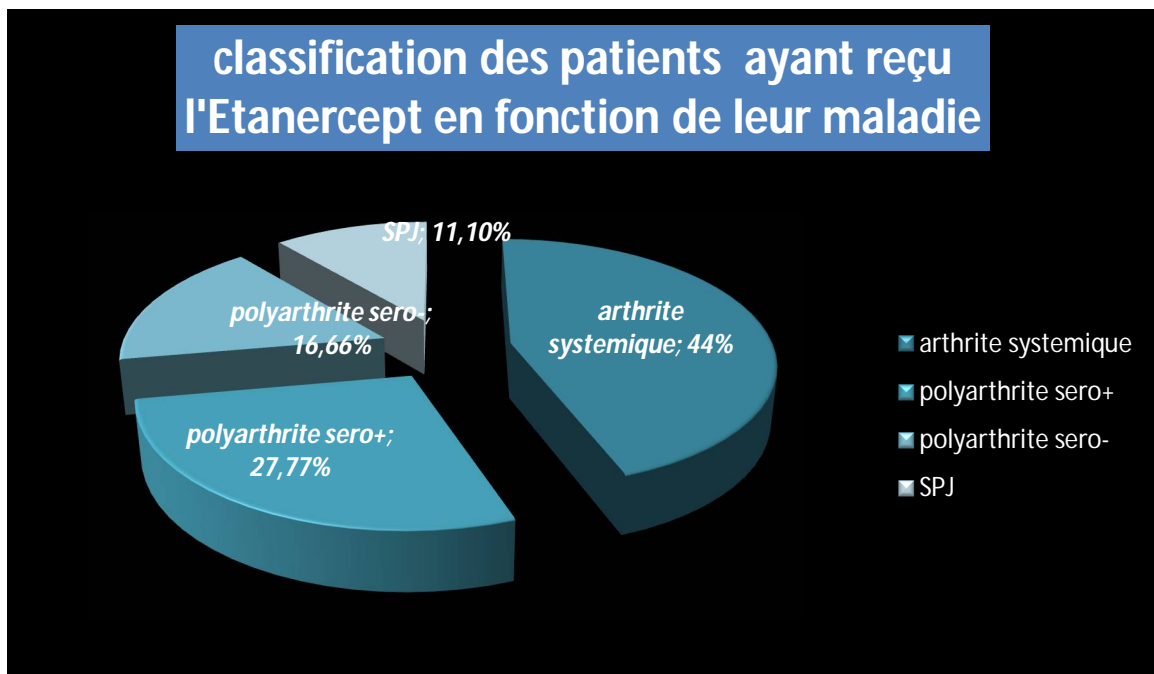
- Humira a été prescrit chez 23 patients (21.5%)
- Il a été prescrit en 1^{ère} intention chez 12 patients et en 2^{ème} intention chez les autres.
- La posologie était de 40mg/15jours
- 10 patients avaient une oligoarthritis avec atteinte oculaire sévère ;8 cas avaient une polyarthrite sero + ;2 cas d'une polyarthrite sero - ; un cas avait une maladie de BEHCET et un cas d'un syndrome de Sharp.Un patient avait une SPJ .



Graphique 8 : classification des patients ayant reçu l'Adalimumab en fonction de leur maladie

Etanercept (ENBREL) :

- ENBREL a été prescrit chez 18 patients (16.8%)
- 8 patients avaient une arthrite systémique(AS) ; 5 cas avaient une polyarthrite sero +.
- 3 patients avaient une polyarthrite sero - .
- 2 Patient avaient une Spondylarthrite juvénile(SPJ)
- la posologie utilisée était de 25mg/semaine
- Etanercept a été prescrit en 1^{ère} intention chez la plupart des patients.



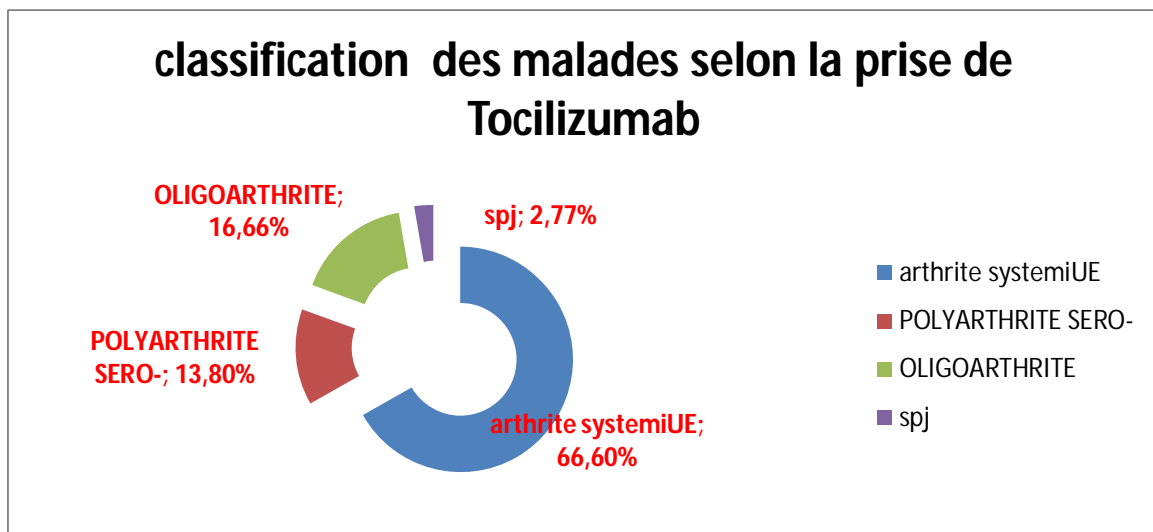
Graphique 9 : classification des patients ayant reçu l’Etanercept en fonction de leur maladie

2.2. Anakinra (KINERET) :

- KINERET a été prescrit chez 34 patients (31%)
- la posologie utilisée était de 50 à 100 mg/jours
- il a été prescrit en 1^{ère} intention chez les patients présentant une arthrite systémique ;
- En 2^{ème} intentions chez 3 patients après Échec d'Etanercept (EMBREL).

2.3. Tocilizumab (Actemra) :

- Dans notre étude ; ACTEMRA a été prescrit chez 36 patients (soit 33.6%)
- 24 patients avaient une arthrite systémique.
- 5 cas de polyarthrite sero-; 6 cas d'oligoarthrite. Un cas d'une spondylarthrite juvénile.
- Tolicizumab a été utilisé en 2^{ère} intention chez un patient après échec d'Etanercept.
- La dose utilisée était de 200à 400mg/15jours selon poids et SC.



Graphique 10 : classification des malades selon la prise de Tocilizumab

F. Evolution des malades sous biothérapie

1. Efficacité :

- La biothérapie a montré son efficacité chez 100 patients (soit 93.4%). dont 30 patients en rémission : avec un score de gIannini (SG) allant de 30% à 90 %

❖ *sur la plan clinique :*

Nous avons noté une disparition totale de la fièvre et des arthrites dans tous les cas d' AS .

-Une rémission complète de la FMF est notée après quelques mois de traitement avec une grande satisfaction des parents.

❖ *sur le plan biologique :*

-Nous avons noté une baisse significative des marqueurs de l'inflammation.

-Dans un cas d'AS, nous avons noté une amélioration dès 1 mois et suite à l'arrêt du kineret à Cause de non disponibilité à l'hôpital les symptômes sont réapparues, mais après reprise du Traitement, l'évolution était favorable avec un recul de 01 an.

-Dans un autre cas d'AS, nous avons noté une réapparition des symptômes avec une Perturbation biologique suite à une intoxication alimentaire à 2 reprises d'où l'arrêt Transitoire du KINERET, mais il s'est amélioré après la reprise du traitement

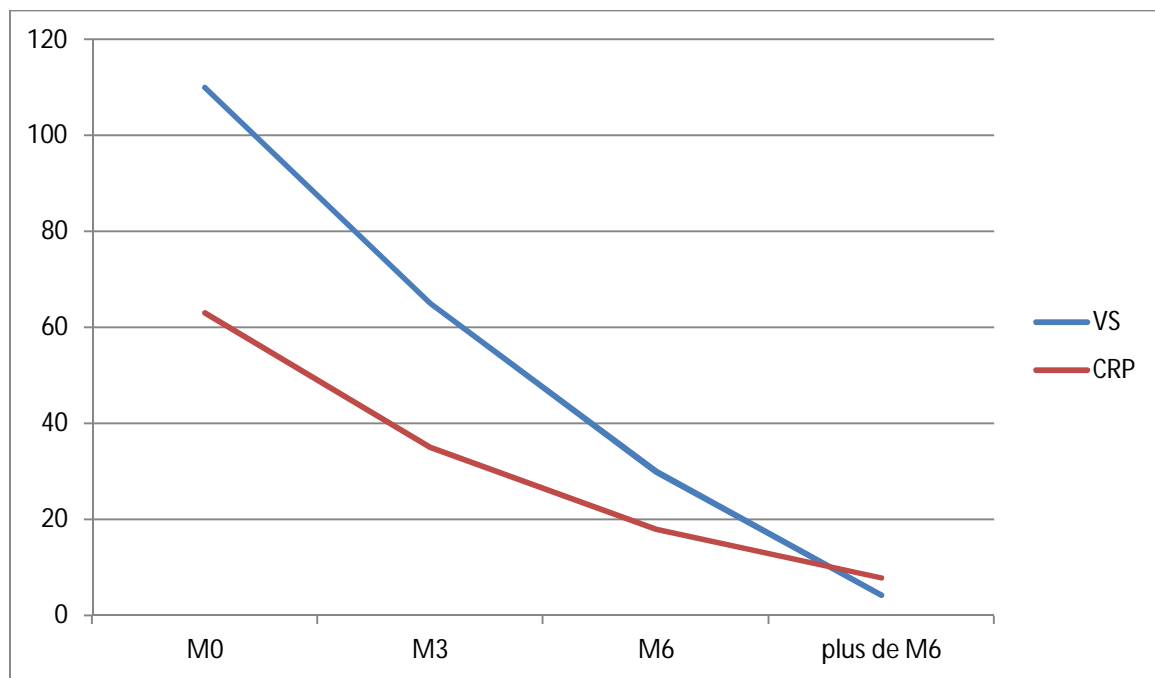
Evolution en fonction de la molécule utilisée :

1.1. Tocilizumab (ACTEMRA) :

36 patients ayant reçu Tocilizumab:

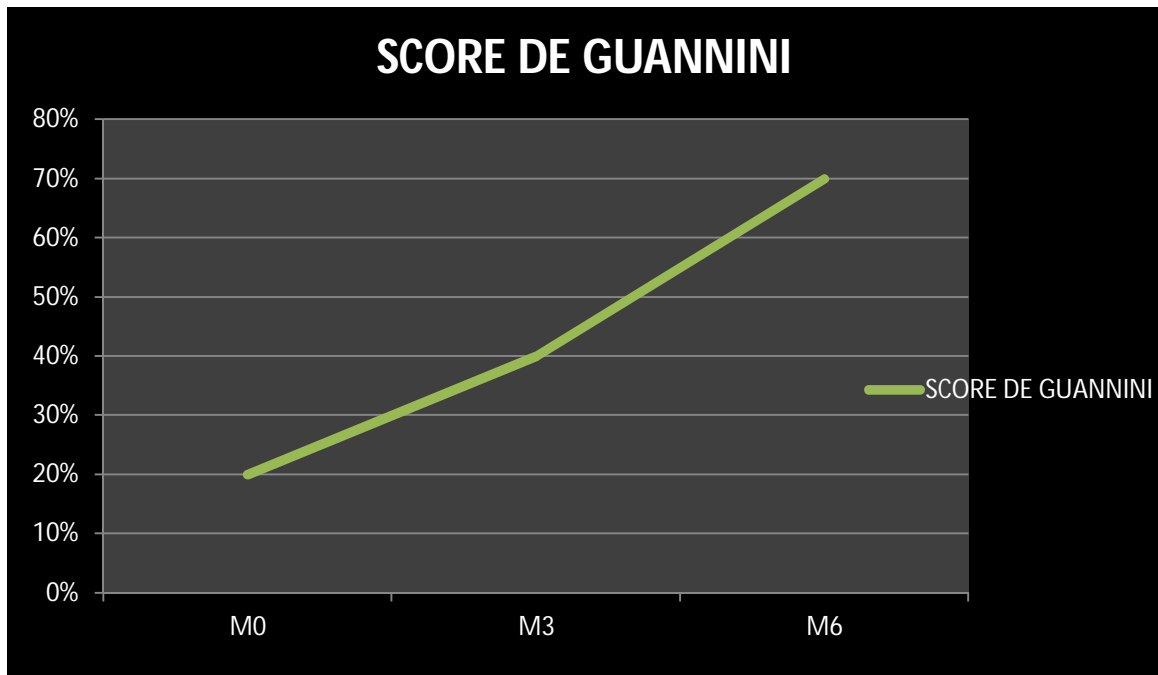
33 patients avaient une nette amélioration (91.6%) :

Sur le plan clinique : disparition totale de la fièvre et des arthrites chez 33 patients. Sur le plan biologique : on observe une baisse spectaculaire des marqueurs de l'inflammation ; la valeur moyenne de la CRP est passée de 110 mg/l avant la TOCILIZUMAB à 4.2 mg/l après La TOCILIZUMAB ; pour la vitesse de sédimentation, elle est passée de 63 mm à 7.8 mm



Graphique 11 : Evolution de la CRP et VS sous ACTEMRA

Score de Guanini : est passé de 20% à 90% en 6 MOIS de traitement sous ACTEMRA chez 33 patients (91.6%) :



Graphique 12 : Evolution de score de guannini chez les patients sous ACTEMRA

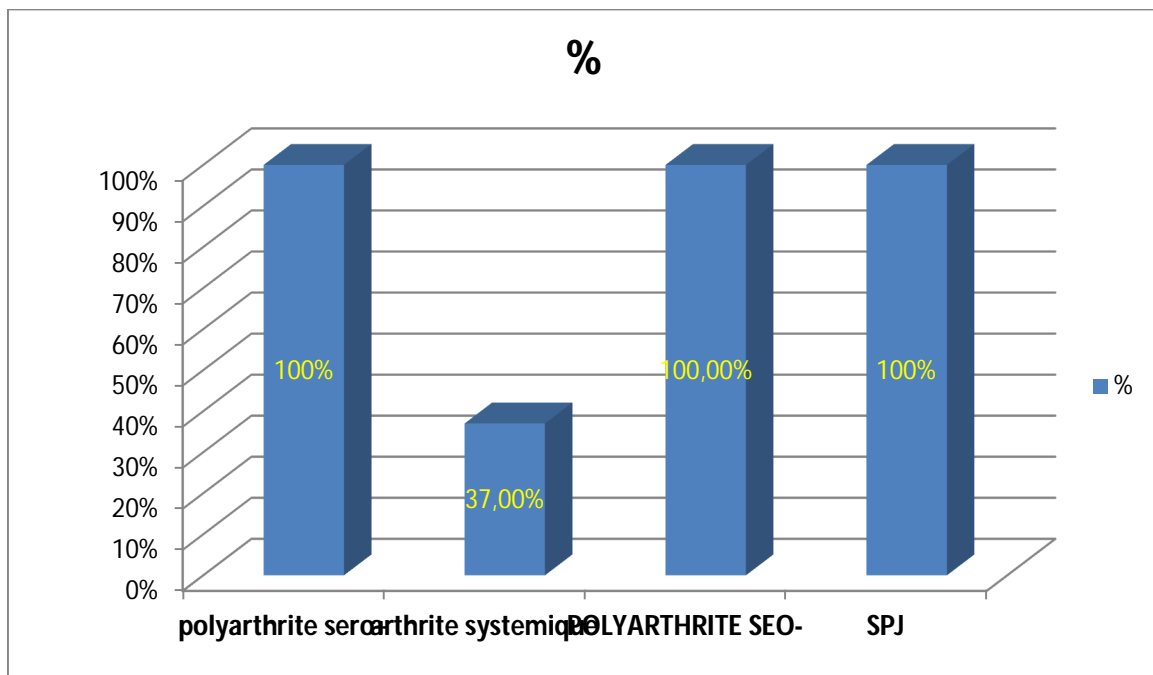
-Un échec de traitement a été noté chez 2 patients atteints d'une polyarthrite sero+ (soit 5.55%) chez qui on avait recours à d'autres molécules de biothérapie.

1.2. Etanercept (ENBREL) :

❖ Etanercept

On a constaté une bonne amélioration clinique et du syndrome inflammatoire biologique chez 14 malades (soit 77.7 %) des cas ayant reçu cette molécule avec score de Giannini entre 30 et 90 % à plus de 6 mois du traitement.

Les malades ayant répondu à cette molécule présentaient une polyarthrite sero+ ,polyarthrite sero- et une SPONDYLARTHRITE (spj) -, Alors qu'on n'a pas constaté d'amélioration chez les patients ayant une AS.



Graphique 13 : Réponse des patients au traitement par l'Etanercept

1.3. Anakinra (KINERET) :

- Dans notre étude 34 patients ayant reçu l'Anakinra ont connu une très bonne amélioration sur le plan clinique et biologique.
- Le score de Giannini est passé de 20% ET 30% à 60% jusqu'à 90%
- Une rémission totale de la maladie a été observé chez 20 patients, avec une très bonne amélioration sur le plan clinique et biologique.
- on a observé une amélioration spectaculaire immédiate chez un patient présentant une FMF avec une satisfaction complète des parents.

1.4. Adalimumab (HUMIRA) :

- Adalimumab a permis le contrôle de la maladie chez 15 patients ayant reçu ce traitement avec score de Giannini entre 30% et 70 % à plus de 6 mois de traitement par cette molécule
- 6 patients avaient une arthrite systémique (66.5%) ; 4 patients avaient une polyarthrite sero+ (66.5%°) ;
- 3 cas avaient une oligoarthrite avec atteinte oculaire sévère (100%); un cas d'un syndrome de Sharp et un cas d'une SPJ.
- Absence d'amélioration chez un patient présentait une Maladie de BEHCET
- Une aggravation a été observée chez un patient, avec présence. De Complication (péricardite *minime*, SAM).

2. Tolérance :

Une surveillance étroite et régulière avait accompagné les patients qui ont reçu LA BIOTHERAPIE à court terme à moyen terme et à long terme ; la tolérance était généralement bonne.

Au cours de l'évolution ; on a noté l'apparition d'effets secondaires chez 4 patients mais sans caractère de sévérité particulier, il s'agissait des effets secondaires infectieux type pneumopathie (chez 1 cas), otite bilatérale avec amélioration sous traitement (1 cas) ; des effets secondaires cutanés faite de rash cutané, rougeurs au site d'injection ; prurit (1 cas) .Des effets secondaires hématologiques type thrombopénie avec syndrome hémorragique.(*Epistaxis ; gingivorragie). Chez un patient suite à un surdosage auto induit. Ces effets secondaires réversibles n'ont pas entraîné l'interruption totale du traitement.



Discussion

A. Données épidémiologiques :

1. Age :

, Dans notre série les patients étaient âgés de 2ans à 18 ans avec une moyenne de 6.5 ans.

« Des résultats proches ont été notés dans une étude dans un centre de rhumatologie pédiatrique au CHU de Bicêtre en France, 8 enfants ont été inclus dans l'étude et ils avaient tous reçu un traitement par biothérapie et dont l'âge moyen était de 12.8 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 21 ans « [chu de Bicêtre en France]

Tableau 3 : L'âge moyen des patients qui ont reçu le tocilizumab dans certaines séries

Auteurs	pays	Age moyen
C.Le Stradic, C. Galetti, I. Konté-Paut [1]	France	12
Yokota et al.[2]		
Woo et al. [3]	UK	10
Notre série	Rabat	6.5

-D'autre résultats ont été noté dans une étude rétrospective dans la région poitou charentes en France, 48 enfants suivis pour une Arthrite juvénile idiopathique (AJI) ont été inclus dans l'étude. dont l'âge moyen était de 7,2 ans avec des extrêmes allant de 1 ans à 14 ans.

2. Sexe :

Dans notre série ; 67 cas (soit 64%) étaient de sexe féminin et 40 cas (soit 36%) de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.9 en faveur des filles , alors que dans d'autres études on a noté des résultats différents

« Dans une étude française de C.Stradic et al. ; réalisée dans un centre de rhumatologie pédiatrique au CHU de Bicêtre, On a noté un sexe ratio de 1 (4 garçons et 4 filles) »[1]

Dans une autre étude réalisée sur 146 patients à Netherlands, on a noté également une prédominance féminine de la population qui a reçu le traitement par la biothérapie

Auteurs	Pays	Filles	Garçons	Sexe ratio
Lovell et Al	Amérique (Nord)	62	26	1,17
M prince, M Twilt, van	Netherlands	101	45	2,24
Rosun, W Armbrus				
Notre série	Rabat	67	34	1,9

Comparaison des résultats des autres études avec notre étude

3. Délai diagnostic :

Le délai de diagnostic moyen après l'apparition des premiers signes de la maladie était de 2.5 ans, le délai de diagnostic le plus court était de 1ans alors que le plus long était de 8 ans.

Un retard diagnostic très important a été noté chez tous les patients inclus dans notre étude ; ce retard de diagnostic peut s'expliquer par le fait que la plupart des malades ont été diagnostiqués comme d'autres affections rhumatismales (RAA) ou neurologiques dans d'autres structures hospitalières, avant que le diagnostic de l'AJI ne soit posé au sein de notre centre hospitalier

B. données cliniques :

1. Type de la maladie :

Dans notre étude, on note une prédominance de la forme systémique 37 cas (soit 35.5%) de l'ensemble des patients ayant reçu la biothérapie. La forme polyarticulaire sero + est en 2^{ème} position avec 30 cas (SOIT 28%) de l'ensemble des cas. Ensuite la polyarthrite sero- avec 20 cas (soit 18.6%) et l'oligoarthrite avec 12 cas (soit 11.2%) ; 4 patients avaient une spondylarthrite (SPJ)

- la maladie de BEHCET avec 2 cas (1.86%)..
- En dernier lieu un cas d'une fièvre méditerranéenne (0.93%) et un sd de Sharp.

« Des résultats rejoignent les résultats des études portant sur la biothérapie par la prédominance de la forme systémique (AS). Sauf dans une étude réalisée à Netherlands sur 146 patients qui ont reçu la biothérapie :on notait la prédominance de la polyarthrite sero- (38%) ensuite l'arthrite systémique (27%), l'oligoarthrite avec (19%), La polyarthrite sero + (8%) et en dernier lieu la spondylarthropathie juvénile (5%) »

Tableau 4 : Type de maladie des patients ayant reçu la biothérapie

	Arthrite systémique	Polyarthrite sero+	oligoarthrite	Polyarthrite sero-	Maladie de behcet
Notre etude	38	30	12	20	0
C. Le Stradic et al.[1]	6	0	0	2	0
Yokota et al. phase II[2]	11	0	0	0	0
Yokota et al. phase III[3]	56	0	0	0	0
Woo et al[4]	18	0	0	0	0
Imagawa et al.[5]	0	17	2	0	0

On constate donc une prédominance des formes systémiques et poly articulaires dans les populations ayant reçu un traitement par biothérapie. Ces 2 formes d’AJI sont considérées comme des formes sévères pouvant aboutir

A plusieurs complications menaçant le pronostic vital et fonctionnel.

2. Retard de croissance :

« Un retard de croissance a été objectivé chez 52 % de nos malades et cela peut être expliqué par la gravité de la maladie ainsi que l'utilisation de la corticothérapie au long cours »[6]

« Selon la littérature, Une corticothérapie systémique prolongée à plus de 12 mois est significativement liée à un retard de croissance »[6]

C. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

Avant la biothérapie, un syndrome inflammatoire a été enregistré dans notre série.

Une VS accélérée chez tous les patients.

- Une CRP positive chez tous les patients.
- Une anémie microcytaire a été notée chez 67 patients (soit 63.7%).
- Une hyperleucocytose à prédominance neutrophile observée chez 53 patients (soit 49 %).
- Une thrombocytose a été retrouvée chez malades (soit 17.6%).

L'anémie et la thrombocytose ont été identifiés comme facteurs de mauvais

Pronostic

Tableau 5 : Amélioration du syndrome inflammatoire biologique en comparaison avec d'autres études [3]

	Etude de phase III yokota et al[3]			Notre série		
	Bilan de base	Après biothérapie	Amélioration %	Bilan de base	Après biothérapie	Amélioration %
VS Mm/h	44,5 (8-125)	4	82 %	66,	4.2	90%
CRP mg/l	43,5 (16-190)	0,5	90 %	120	7.88	81.25 %

Les résultats de l'amélioration du bilan biologique inflammatoire après la biothérapie .était proche des résultats démontrés dans l'étude de phase III de Yokota et al.

2. Bilan radiologique :

Dans notre série, 37 patients (soit 43%) avaient présenté des anomalies sur la radiographie standard : et selon la classification de Steinbrocker ; 4 stades peuvent être observés en fonction de l'évolution de la maladie.

Tableau 6 : Classification radiologique de Steinbrocker

Stade I	Ostéopénie
Stade II	En plus, pincement des interlignes
Stade III	En plus, érosions sous chondrales
Stade IV	En plus, fusion des interlignes

La progression des lésions radiologiques varie en fonction de la sévérité de la maladie et du délai diagnostique

D. Evolution après la biothérapie (efficacité et tolérance)

1. Efficacité :

« Dans notre étude, La réponse aux biothérapies administrées chez nos patients a été évaluée en se basant sur **le score de Giannini**, appelé aussi **score American College of Rheumatology (ACR) pédiatrique** » [8]

le seuil minimal d'amélioration est fixe à 30% pour au moins trois des six variables prises en considérations. Ce score est détaillé dans le tableau suivant

« Score ACR pédiatrique ou « score de Giannini » pour les AJI polyarticulaires ou d'évolution polyarticulaire Sont pris en compte les 6 items suivants »[8] :

- « Nombre d'articulations inflammatoires (avec gonflement articulaire lié à une synovite active ou bien limitation articulaire+ douleur à la mobilisation) »[8]
- Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible)
- « Score fonctionnel CHAQ (rempli par l'un des parents ou le patient lui-même permet de juger l'évolution de la maladie en appréciant la qualité de vie quotidienne de l'enfant »[8]
- Évaluation visuelle analogique (EVA, 0à100mm) du bien-être de l'enfant par les parents
- EVA (0 à100mm) de l'activité de la maladie par le médecin
- Vitesse de sédimentation à la première heure

« Dans les différentes études des AJIs, le score ACR Pédi doit tenir compte des signes systémiques, soit il s'agit d'un seuil de CRP à ne pas dépasser, seuil

qui peut varier d'une étude à l'autre, soit il s'agit d'outils plus complets comme le score systémique proposé par Woo et al. Qui tient compte de la fièvre, la présence d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie, des sérites (péricarde, plèvre, péritoine), ou de rash cutané »[9]

Pour pouvoir juger l'efficacité d'un traitement, il faut d'abord définir une rémission complète.

La définition actuellement est celle proposée par Wallace et al

Selon cette définition, une AJI est en rémission complète si ne sont présents sur une durée d'au moins six mois :

- Aucune articulation inflammatoire
 - Aucun signe clinique d'activité extra-articulaire de la -maladie.
- Aucune élévation significative de la VS ni de la CRP

*Dans notre cas, pour parler de rémission, on a opté pour les critères rapportés par A-M Prieur :

L'absence d'arthrite évolutive, c'est-à-dire l'absence d'inflammation articulaire, Pas de syndrome inflammatoire biologique avec VS normal

Pas de traitement antirhumatismal, sauf éventuellement des antalgiques.

La durée de la rémission varie de 6 à 24 mois selon les publications

Nous allons comparer nos résultats avec celles de la littérature, concernant l'efficacité de la biothérapie.

1.1. Efficacité de l'ETANERCEPT :

*-« Dans un essai randomisé contre placebo. Etanercept fait la preuve de son efficacité dans les arthrite juvénile polyarticulaire réfractaire au MTX .cet étude comporte une phase ouverte durant 3 mois ou' tous les patients étaient traités par Etanercept .suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR PEDI 30 en deux bras (placebo) versus Etanercept durant 4 mois. Ensuite une phase ouverte d'extension » [40].

« 69 patients avec une arthrite juvenile polyarticulaire ont été inclus. Leurs traitements de fond ont préalablement interrompus. 51 patients répondeurs ACR PED30 (74%) ont été randomisés. 21/26 patients sous Pbo ont rechuté (81%) contre 7/25 sous Etanercept (28%). le délai de rechute était de 18jrs dans le groupe Pbo contre plus de 116jrs dans le groupe ETN .en fin de période randomisée : 20/25 patients avaient un score ACR pedi30 dans le groupe ETN (80%). contre 9/26 dans le groupe Pbo (35%) » [40].

-le suivi a long terme des patients de l'étude princeps montre que le niveau efficacité d'Etanercept se maintient à 8 ans (ACR30= 40/48 SOIT 83% et ACR PEDI50=36/47 soit 77% [41] [42].

* »Plusieurs études ont décrit une meilleure efficacité d'ETN dans les formes oligoarticulaire avec atteinte oculaire sévère et forme poly articulaire (ACR PEDI30>80%) que dans les formes systémiques (ACR PEDI30=40%) [41][42][43]. l'effet initialement bénéfiques d'Etanercept dans certaine arthrite systémique aurait du mal à maintenir [44][45].

*des études pilotes ont rapporté l'efficacité d'etanercept sur les enthésites et les arthrite des patients « [46][47]

* les registres allemand et hollandais ont rapporté une efficacité proche de 80% en ACR pedi30 dans 10 et 8 spondylarthropathie juvénile respectivement [42][48]

-Dans notre série Les malades ayant répondu à l'ETN présentaient une polyarthrite sero+ .polyarthrite sero- et une SPONDYLARTHRITE (spj) -, Alors qu'on n'a pas constaté d'amélioration chez les patients ayant une forme systémique.

1.2. Efficacité de l'Adalimumab :

« Dans une autre étude randomisée contre Pbo, l'Adalimumab a fait la preuve de son efficacité dans les AJI d'évolution polyarticulaire à partir de 4 ans, associé ou non au Methotrexate (10-15mg/m2/sem). Cet essai comportait une phase ouverte durant 4 mois, où tous les patients étaient traités par ADA (24 mg/m2/2sem), suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (Pbo ±MTX versus ADA ±MTX) durant 32 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension où la dose d'ADA était de 20mg/2sem pour des poids < 30kg et de 40mg/2sem pour des poids > 30kg » [37]

« 171 patients avec AJI ont été inclus. 144 patients répondeurs ACR Pédi30 ont été randomisés ADA contre Pbo, 74% sans MTX et 94% avec MTX. Parmi les patients sans MTX, 71% des patients sous Pbo ont rechuté versus 43% dans le groupe ADA. Parmi les patients sous MTX, 65% des patients dans le groupe Pbo ont rechuté, contre 37% dans le groupe ADA ($p < 0,05$ avec ou sans MTX). À l'issue de la phase de randomisation, les scores ACR Pédi30 du groupe ADA sans et avec MTX étaient respectivement de 57% (NS) et 63% ($p = 0,03$) contre 32 et 38% dans le groupe Pbo. À noter, 63% des patients sous ADA+MTX atteignaient un score ACR Pédi70, contre 47% sous ADA seul. À 2 ans, le niveau de réponse à l'ADA était inchangé. Il n'y a pas eu de différence en termes d'effets indésirables entre les groupes ADA et Pbo » [38].

«-Une nouvelle étude de phase 3 versus placebo chez 46 patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite liée à l'entésite [39].les patients ont été traités par 24 mg/m² ou par placebo pendant 12 semaines suivies d'une période d'extension ouverte de 192 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités par adalimumab

« A l'inclusion ;le nombre moyen d'articulations arthritiques était de 7.8 et le nombre moyen d'enthesite était de 8.1.après 12 semaines de traitement le pourcentage de réduction du nombre d'articulations arthritiques par rapport à l'inclusion a été plus important avec l'adalimumab (62.6%) qu'avec le placebo.les résultats disponible à la semaine 52 montrent le maintien de l'efficacité de l'adalimumab chez les patients traité par l'adalimumab depuis le debut de l'étude avec un pourcentage de réduction de nombre d'articulations atteintes »[39]

-- Dans notre série Adalimumab a permis le contrôle de la maladie chez 15 patients, soit 50% des cas ayant reçu ce traitement avec score de Giannini entre 30% et 70 % à plus de 6 mois de traitement par cette molécule .

-Absence d'amélioration chez un patient qui présentait une Maladie de BEHCET

1.3. Efficacité de TOCILIZUMAB :

*** Dans les arthrites systémiques :**

« Une étude française de C. Le Stradic réalisée dans le service de pédiatrie générale et rhumatologie pédiatrique, centre de référence des maladies auto-inflammatoires (CEREMAI), université de Paris Sud, CHU de Bicêtre »[10]

« 8 patients âgés de 3 à 21 ans, tous suivis dans le même centre. La période d'observation a débuté en février 2008 et s'est terminée en août 2012. Six de ces patients étaient traités pour une AJI-S et 2 pour une maladie de Castelman multicentrique (MCD). Les patients traités pour AJI-S recevaient une dose de 12 mg/kg pour un poids inférieur à 30 kg et de 8 mg/kg pour un poids supérieur à 30 kg. La dose a été augmentée à 10 mg/kg chez un patient en raison d'une efficacité insuffisante. Les patients traités pour MCD recevaient une dose de 8 mg/kg. Les perfusions étaient réalisées toutes les 2 à 4 semaines »[8]

- Dans l'AJI-S, l'efficacité du traitement a été définie comme totale lorsqu'il y avait une disparition de la fièvre, de l'éruption cutanée et des arthrites et partielle si on constatait une amélioration clinique mais la persistance d'arthrites ou d'arthralgies. Dans la MCD, l'efficacité totale a été définie par la disparition du syndrome tumoral et de la fièvre ; l'efficacité partielle par l'amélioration clinique avec la régression du syndrome tumoral.

L'efficacité du traitement par TCZ a été partielle chez 4 patients traités pour AJI-S et chez les 2 patients traités pour une MCD. L'efficacité a été totale chez 2 patients traités pour AJI-S.

« **Dans une étude récente de Yokota et al[11].** Évaluant l'efficacité et la tolérance de tocilizumab chez les patients ayant une AJI systémique au Japon. L'étude a duré 52 semaines et a porté sur 417 patients. . La CRP est revenue dans les normes pour 90.5% des patients après 4 semaines, 96.2 % après 8 semaines et 99% des patients après 52 semaines. 19 patients (12.3%) parmi les 155 qui recevaient la corticothérapie au début de l'étude ont été sevrés de ce traitement à 52 semaines »[11]

- « L'efficacité du tocilizumab dans le traitement de la FS-AJI a été prouvée dans des essais de phase II et de phase III en occident avec l'étude TENDER et au Japon qui ont évalué son efficacité et sa tolérance et ont conduit à une AMM en 2011 pour le traitement de la FS-AJI corticodépendante. Cinquante-six patients japonais avec une AS ont participé à une étude d'extension d'un essai clinique de phase III randomisé, pendant 144 semaines . Cette étude a permis d'observer l'efficacité et la tolérance du TCZ à long terme »[11]

Dans l'étude de C.Le Stradic porté sur 6 patients présentant la FS-AJI, l'efficacité du traitement par TCZ a été partielle chez 4 patients et totale chez 2 patients.

-« **Une étude réalisée à Thailand entre 2011 et 2015** comparant les réponses sous tocilizumab entre un groupe d'AJI systémique recevant le traitement tardivement et un autre précocement »[12].

« Dans cette étude les 23 patients inclus ont été réparti en 2 groupes : le 1^{er} recevait le tocilizumab en 1^{ère} intension et dès que le traitement est indiqué alors que le 2^{ème} groupe recevait tocilizumab 6 mois après son indication. A la fin de l'étude, le groupe recevant le tocilizumab précocement avait un pourcentage de rémission de 54.5% alors que cette dernière n'était pas obtenue chez aucun patient dans le 2^{ème} groupe. Les réponses ACR pédi 30, 50, 70 dans le groupe recevant tocilizumab précocement étaient supérieures de celles notées dans le groupe recevant le traitement tardivement » [12]

Ce délai entre le début de la maladie et le début de tocilizumab très long affecte de façon négative l'évolution de la maladie et l'amélioration sous tocilizumab, et peut favoriser l'installation des complications aussi bien de la

maladie que de la corticothérapie au long cours notamment le retard de croissance et les lésions articulaires.

- les résultats de la littérature sont en corrélation avec les données de notre Étude. Le Tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie chez 33 patients

Parmi 35 de nos patients qui l'ont reçu : la plupart des patients qui ont connu une Très bonne amélioration sur le plan clinique et biologique avaient une arthrite Systémique.

Le score de Giannini est passé de 20% à 90% après 6 mois de traitement.

- les résultats de notre étude sont corrélés à celles de la littérature notés ci-dessus, on note que le tocilizumab permet un bon contrôle dans les formes systémiques des AJI .

***Dans les AJI d'évolution poly articulaire :**

▪ « Les résultats du tocilizumab dans cette indication ont fait l'objet d'une présentation au congrès de l'ACR en octobre 2006 »[5] . Dix-neuf patients âgés de 3 à 19 ans, ayant une AJI oligoarticulaire étendue ou une AJI polyarticulaire, ont reçu du tocilizumab en monothérapie à la dose de 8mg/kg toutes les 4 semaines pour une durée de 12 semaines, en ouvert. La réponse ACR Pédi30, 50, 70 à S12 était respectivement de 95%, 95% et 58%. Ces résultats préliminaires très favorables semblent justifier l'utilisation du tocilizumab dans les AJI d'évolution polyarticulaire dans le cadre d'essais thérapeutiques internationaux de phase III.

▪ « Essai CHERISH »[13] ;[14] « est une étude internationale multicentrique faite de 3 phases, testant le Tocilizumab dans les AJI actives

d'évolution polyarticulaire, à partir de l'âge de 2 ans à la dose de 8 ou 10mg/kg 1 fois/mois si poids <30kg et 8mg/kg 1 fois/mois si poids >30kg. Cet essai comportait une phase ouverte initiale pendant 16 semaines (n=188), suivie d'une randomisation des répondeurs ACR Pédi 30 en double aveugle contre placebo durant 24 semaines (n=166) et une 3^{ème} phase d'extension ouverte durant 64 semaines. Les résultats à 40 semaines ont été présentés. Ont été inclus 188 enfants (dont 77% de filles) et 166 bons répondeurs ont été randomisés. Ainsi, 15 patients (8%) sont sortis prématurément de la phase de double aveugle pour insuffisance primaire d'efficacité, 3 pour effets indésirables, 4 pour une autre raison »[13][14]

1.4. Efficacité de Anakinra :

« L'Anakinra est un traitement à privilégier actuellement au vu des données les plus récentes de la littérature concernant l'efficacité spectaculaire et la bonne tolérance de cette molécule dans l'AS.

- Dans un essai français multicentrique contre placebo, une amélioration significative était obtenue dès un mois de traitement chez huit sur 12 enfants traités par Anakinra contre seulement un sur 12 enfants traité par placebo (17) . Enfin, un traitement par anakinra de 22 enfants porteurs de FS-AJI a permis l'obtention d'une rémission complète chez la moitié d'entre eux «[15]

#Une autre étude multicentrique a évalué 46 patients qui ont reçu l'anakinra comme traitement de première ligne pour l'AJI systémique, en association avec des corticostéroïdes et / ou DMARD supplémentaires »{ 16} . Dans l'ensemble, environ 60% des patients ont obtenu une réponse complète avec normalisation des signes biologiques et n'avaient pas besoin de médicaments supplémentaires. La fièvre et l'éruption cutanée ont été résolues chez plus de 95% des patients à

un mois et 61% des patients n'avaient pas d'arthrite active après une durée moyenne de suivi de 14,5 mois.

« Ainsi, l'efficacité de cette molécule semble dépasser celle de l'anti IL-6.

Il a également été suggéré qu'un traitement précoce par anakinra pouvait prévenir l'apparition secondaire d'arthrites réfractaires. »[16]

-Dans notre étude tous les patients ayant reçu l'Anakinra ont connu une très bonne amélioration sur le plan clinique et biologique.

-Le score de Giannini est passé de 20% ET 30% à 60% jusqu'à 90%

On constate donc selon les résultats de nos études et selon la littérature, que L'Anakinra donne de bons résultats surtout dans les formes systémiques.

1.5. Efficacité de Abatacept :

« L'abatacept a été testé dans les AJI à l'échelon international, aboutissant à la publication de l'essai pivot de 2008 dans le Lancet, décrit plus loin »[18]. Cette publication a permis à abatacept d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2008 aux USA et en 2010 en Europe pour les AJI d'évolution polyarticulaire, avec cependant des indications différentes de part et d'autre de L'Atlantique.

Abatacept (ABA) est indiqué en Europe à partir de 6 ans dans les AJI d'évolution poly articulaire, c'est-à-dire les formes poly articulaires, oligoarticulaires étendues et les formes systémiques à évolution polyarticulaire, en association avec le méthotrexate (MTX) et après réponse insuffisante à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. Aux USA, la FDA a approuvé l'utilisation de l'abatacept chez les enfants d'au moins 6 ans souffrant d'AJI modérée à sévère d'évolution polyarticulaire,.

Cependant, Aucune publication n'est parue sur l'utilisation d'abatacept dans les AJI systémiques avec signes d'activité systémique, ni dans les AJI psoriasiques, ni dans les spondylarthropathies juvéniles. Il n'y a pas non plus d'étude comparant directement abatacept aux anti-TNF, ou de comparaison abatacept en monothérapie versus ABA+MTX. Enfin, le timing optimal d'utilisation de l'abatacept n'a pas été défini.

Aucun patient dans notre série n'a reçu cette molécule

1.6. Remsima :

- Remsima est le premier anticorps monoclonal bio similaire au monde
- Il ralentit la progression de la maladie en neutralisant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) .qui est une cause fréquente de maladies autoimmunes.
- Nouvellement introduit a l'hôpital chez 5 patients.

1.7. Efficacité de rituximab :

« Le Rituximab n'a été l'objet d'aucune étude contrôlée dans l'AJI et son utilisation ne peut donc être considérée que de manière exceptionnelle » ([19])

2. Tolérance :

2.1. Etanercept :

L'étude des effets indésirables des anti-TNF alpha en Rhumatologie Pédiatrique repose sur les phases d'extension des essais pivots et sur les données des registres nationaux

-on peut noter 2 types des effets indésirables :

❖ Effets immédiats :

- réaction à l'injection#20] : très fréquente
- rash cutané
- œdème du visage
- trouble digestif
- céphalées

❖ Effets à distance :

Effets paradoxaux :

- Uvéites aiguës et chroniques sous ETN :[26][27][28]
- Psoriasis induits ou non par ETN [29][30]
- Névrite optique, autres manifestations neuropsychiatriques :[31]

Cancers:

Il convient d'être particulièrement prudent chez les enfants très immunodéprimés avant et/ou pendant l'instauration d'un traitement anti-TNF alpha

« 3cas ont été signalés dans le registre allemand des AJI sous ETN .Les 3 cas recevaient une association MTX+ETN .En revanche, aucun cas n'a été déclaré dans la phase d'extension de l'étude américaine et dans le registre hollandais « [21]

Infections :

Augmentation du risque d'infection des VAS (35% : otites, angines, bronchites)[23]

- Augmentation du risque d'infection bactérienne sévère à germes communs[25]
- Augmentation du risque d'infection opportuniste[24]

« Des cas d'atteintes infectieuses intraoculaires sous ETN ont été répertoriés chez des patients souffrant d'uvéite associée à une AJI, rappelant la nécessité d'un suivi ophtalmologique rigoureux sous Etanercept »[23]

Fertilité :

pour le moment, aucun retentissement de l'Etanercept , administrés dans l'enfance, sur la fertilité n'a été relevé

- Dans notre étude le seul effet indésirable rencontré après un traitement par ETN était un rush cutané au site d'injection
- donc d'après la littérature et les résultats de notre étude, on peut conclure que les effets indésirables sous l'ETN sont moins fréquents, de faible gravité .et réversible à l'arrêt du traitement.

2.2. Tocilizumab :

***L'étude française de C. Le Stradic :[10]**

« Tous les effets indésirables cliniques ont été faibles à modérés, il s'agissait essentiellement de céphalées, varicelle, eczéma, convulsion, echymoses. »[10]

« Il n'y a pas eu de cas de syndrome d'activation macrophagique ni de réaction anaphylactique. Le Tocilizumab n'a jamais été arrêté pour effet indésirable clinique »[10]

« La neutropénie a été l'effet indésirable biologique le plus fréquent, nécessitant parfois des ajustements de dose. Thrombopénie, lymphopénie et augmentation des enzymes hépatiques ont également été notées sans qu'il y ait eu modification du traitement »[10]

***Dans les phases II, III de l'étude à long terme** dans les AJI les effets indésirables les plus fréquents sont les rhinopharyngites, les infections des voies aériennes supérieures et gastroentérites, les réactions cutanées, ainsi que les élévations modérées et transitoires des transaminases, augmentation du cholestérol total, neutropénie et thrombopénie, en particulier chez les patients co-traités par méthotrexate .

« Dans l'étude TENDER : la majorité des effets indésirables s'agissaient des infections, surtout les rhinopharyngites (59%), les infections des voies aériennes supérieures (34%), et les gastroentérites (29%), La survenue de réactions cutanées modérées à la perfusion a été rapportée dans 18% des cas.

Les anomalies biologiques étaient : élévation des transaminases (20-30%), neutropénie (17%) et perturbation des taux de cholestérol total (31%). »[33]{34}

« Dans une étude récente de yokota et al. : les effets indésirables communs étaient : les infections en particulier les infections des voies aériennes supérieures, les gastroentérites et les bronchites. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient la thrombopénie et la leucopénie. Ces effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement chez 4.1 % des cas ».

« Les effets du tocilizumab sur l'immunité, en particulier son immunogénicité (production d'anticorps anti-tocilizumab d'isotype IgE), mais également son effet lymphopéniant devraient être attentivement recherchés et surveillés chez ces patients souvent très immunodéprimés par des années de maladie fortement corticodépendante »[32][33][34]

Aucun cas d'infection tuberculeuse ou opportuniste, de cancer, ou de maladie auto-immune n'a pour le moment été déclaré chez les enfants traités par tocilizumab

-dans notre étude Les effets indésirables notés étaient :

Pneumopathie ; syndrome hémorragique : œdème du visage et un rash cutané qui s'améliore à l'arrêt du traitement.

2.3. Anakinra :

« Dans la plupart des études réalisées chez l'adulte et l'enfant, la tolérance de ce traitement était bonne. Le risque théorique de moins bonne réponse au pneumocoque fait recommander une vaccination antipneumococcique avant le traitement »[35]

Cependant une rare neutropénie et une cytolysse ou insuffisance hépatique exceptionnelle peuvent survenir sous ce traitement. Cette molécule pose le problème d'injections sous-cutanées quotidiennes souvent douloureuses du fait du produit lui-même, surtout au début de traitement. Pour cela, il faut prévenir le patient et les parents en mettant en œuvre tous les moyens de limiter ces douleurs

Dans notre série, une rougeur au point d'injection et une otite bilatérale étaient survenues sous anakinra avec amélioration sous traitement, mais il peut s'agir d'une simple infection intercurrente.

2.4. Adalimumab :

« Les données du registre anglais BSRBR ont suggéré que Adalimumab n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'infections graves par rapport au

Traitement de fond classique.

-les données des registres américains et suédois n'ont pas mis en évidence

D'augmentation du risque de lymphomes chez les patients traités par Adalimumab .

Une autre étude réalisée suggère que chez les patients traités par adalimumab .l'incidence du « psoriasis paradoxal » est plus élevée que chez ceux traités par Les autres molécules de biothérapie.-dans notre série ;la majorité des patients avaient une bonne tolérance à l'Adalimumab, sans aucun effet indésirable qui Imposait l'arrêt du traitement »[36]



Conclusion

La biothérapie a révolutionnée la prise en charge des maladies rhumatismales chroniques de. Ce Médicament très prometteur a prouvé son efficacité dans le traitement de ces Maladies et ses indications ne cessent de s'élargir avec le temps .A travers une étude analytique prospective des patients réalisée au niveau au niveau de la consultation de rhumatologie au sein de l'HER et au niveau du service de P4 du CHU ibn sina.

-On a réalisée une approche de 107 patients ayant reçu la biothérapie sur le plan, clinique, paraclinique, épidémiologique, et d'évaluer l'efficacité et la Tolérance de ces molécules.

-16.8% des cas ont reçu l'Etanercept 21.5% ont reçu Adalimumab :31% Anakinra et 33.6% des cas la Tocilizumab.

* L'analyse de ces patients ayant reçu la biothérapie avait montré

Sur le plan épidémiologique:

- Il y avait une prédominance du sexe féminin avec un sexe ratio 1,9 en faveur des filles
- L'âge moyen au moment du diagnostic était de 6.5 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 18 ans.
- La médiane du délai diagnostic était de 2,3 ans. Les diagnostics les plus précoces se sont posés à 6 mois et Le diagnostic le plus tardif a été posé à 8 ans.
- Age moyen de début de la biothérapie par rapport au début de la maladie était 6 ans.

Le délai de diagnostic moyen après l'apparition des premiers signes de la maladie était de 2.5 ans, le délai de diagnostic le plus court était de 1ans alors que le plus long était de 8 ans.

Sur le plan antécédent :

La notion de consanguinité familiale a été observée chez 37 % de nos patients

Sur le plan clinique :

Dans notre série 107 patients ont reçus la biothérapie O note une prédominance de la forme systémique 35.5% de l'ensemble des patients ayant reçu la biothérapie. La polyarticulaire sero+ avec 28% de l'ensemble des cas. la polyarthrite sero- avec 18.6% et l'oligoarthrite avec 12.24% .4 patients avaient une SPJ

***Atteinte articulaire :**

L'arthrite a été retrouvée chez tous les patients ; sous formes d'arthrites touchant les grosses ou les petites articulations

***Déformation osseuse :**

Une déformation articulaire a été présente chez 14.7% des cas

***Fièvre**

La fièvre a été observée chez 85 malades de notre série (soit 84%)

***-Retard de croissance :**

Le retard de croissance a été retenu chez 52% des cas :

Sur le plan paraclinique :

Avant la prise de traitement par la biothérapie :

- un syndrome inflammatoire biologique a été enregistré chez tous les Patients (VS accélérée CRP +)
- 24.5% des cas avaient une anémie hypochrome microcytaire
- Une hyperleucocytose a été retrouvée chez (61%)
- Le taux de plaquettes des malades variait entre 250000 éléments et 750000, avec un taux moyen de 465000 éléments
- La recherche d'AAN était positive chez 6.86% des patients
- La radiographie standard était Réalisée chez 63.72% des patients.
ANORMALE CHEZ 37 PATIENTS.

Pour le traitement reçu avant la biothérapie :

Les AINS, surtout le Diclofenac et l'indométacine, constituaient le principal traitement de première ligne chez nos patients, 60.7% de nos malades les avaient reçu.

Corticoïdes : par voie orale ont été utilisé chez 90 malades (88.2%).

des bolus de corticoïdes avec une dose de 1 g/1.73 m² ont été administré chez 78 patients

***MTX :** MTX était le traitement immunosuppresseur le plus utilisé comme traitement de fond. Le nombre de patients ayant reçu le MTX était de 73malades (71.5%).

- la principale indication est l'inefficacité des AINS et des corticoïdes avec la persistance des signes cliniques et biologiques..

Rééducation physique : - tous patients ont bénéficié d'une rééducation physique au moment de L'hospitalisation et au cours de l'évolution.

Sur le plan efficacité de la biothérapie :

- La biothérapie était indiquée devant l'inefficacité des traitements antérieurs notamment les AINS, les corticoïdes, ainsi que les traitements de fond classique.
- Elle a montré son efficacité chez 97 cas (soit 95%). Avec un score de guannini varie entre 30% 90%.
- Etanercept a permis le contrôle de la maladie chez 87.5%; et un échec du traitement chez 12.5% des patients.
- Adalimumab a montré son efficacité chez 15 patient (6 cas d'AS ; 4 patient de polyarthrite sero+ , 3 cas d'oligoarthrite avec uvéite , un cas de maladie de BEHCET avec un seul cas d'une SPJ .
- Anakinra a permis une amélioration de tous les patients dans notre série : avec un SG de 20% : 50% jusqu'à 90%. Dont 20 patients ont eu une rémission totale
- avec une très bonne amélioration sur le plan clinique et biologique surtout pour les formes systémiques. Et un cas d'une FMF.

Sur le plan tolérance de la biothérapie :

La tolérance de la biothérapie apparaît généralement satisfaisante.

Les effets secondaires rencontrés dans notre série étaient légers et sans retentissement sur le pronostic fonctionnel ou vital .rash cutané, prurit, du, rougeur au point d'injection, sd hémorragique minime .infectieuse (pneumopathie..).



Résumé

Titre : Profil évolutif des patients sous biothérapie (expérience hôpital, d'enfant CHU IBN SINA –Rabat-)

Auteur : Hatim Serroukh

Mots clés : biothérapie –arthrite juvénile idiopathique –maladie de BEHCET –sd de Sharp – évolution

Introduction : Les biothérapies sont des traitements récents qui ont pour cible des molécules impliquées dans la pathogénie des maladies inflammatoires. Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la biothérapie à travers une étude descriptive et analytique avec suivi patients hospitalisés au sien du Service de pédiatrie IV de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Matériel-Méthodes : une fiche d'exploitation qui contient les données cliniques par accliniques, thérapeutiques ; épidémiologiques et évolutif des patients sous biothérapie.

Résultats-discussion : 107 patients ont reçus un traitement par biothérapie..35.5% présentaient une AS. 28 % des cas avaient une polyarthrite sero+ ; 18.69%une polyarthrite sero- ; 11.2.% d'oligoarthrite ; 1.86% une maladie de BEHCET ;3.7% une SPJ et un cas d'une FMF .

-on a observé une bonne amélioration sur le plan clinique et paraclinique chez 97% des cas

Anakinra a permis l'amélioration de tous les patients de notre série

-échec du traitement par ETN chez 4 patient présentant : 3 cas d' AS et une ologoarthrite

- l' Adaimumab a montré un meilleur contrôle les AJI à évolution poly articulaire

-Tocilizumab a permis un bon contrôle de la maladie surtout pour la forme systémique

Les effets indésirables rencontrés : rash cutané, prurit ,œdème du visage , rougeur au point d'injection, sd hémorragique minime

Conclusion : L'émergence de la biothérapie a constitué un tournant évolutif dans la prise en charge des maladies rhumatismales chez l'enfant, cependant plusieurs zones d'ombre persistent autour de leur utilisation. Des études multicentriques sont en cours pour mieux apprécier l'efficacité la tolérance à moyen et à long terme de ces molécules.

Abstract

Title: Progressive profile of patients on biotherapy (hospital experience, child CHU IBN SINA –Rabat-)

Author: Hatim Serroukh

Keywords : biotherapy - juvenile idiopathic arthritis - BEHCET disease - Sharp's sd - course

Introduction: Biotherapies are recent treatments that target molecules involved in the pathogenesis of inflammatory diseases. Our study aims to assess the efficacy and safety of biotherapy through a descriptive and analytical study with hospital monitoring at the Pediatric Service IV of the Children's Hospital of Rabat.

Material-Methods: an operating sheet which contains clinical data by clinic, therapy; epidemiological and evolutionary of patients under biotherapy.

Discussion of the results: 107 patients received biotherapy treatment. 35.5% presented with AS. 28% of cases presented with sero + polyarthritis; 18.69% of serolyarthritis; 11.2% oligoarthritis; 1.86% BEHCET disease; 3.7% PJS and one case of FMF.

- Good clinical and paraclinical improvement was observed in 97% of cases

Anakinra improved all patients in our series

- Failure of ETN treatment in 4 patients with: 3 cases of AS and holoarthritis

- Adaimumab has shown better control of JIA with polyarticular development

-Tocilizumab provided good disease control, especially for the systemic form

Adverse effects encountered: skin rash, pruritus, facial edema, redness at the injection site, minimal bleeding SD

Conclusion: The emergence of biotherapy has been an evolutionary turning point in the management of rheumatic diseases in children; however several gray areas persist around their use. Multicenter studies are underway to better assess the efficacy and the medium and long term tolerance of these molecules.

المخلص

العنوان: لمحة تقديمية عن المرضى الخاضعين للعلاج الحيوي (تجربة المستشفى، الطفل CHU ابن سينا - الرباط).

المؤلف: حاتم الصروخ

الكلمات الدالة: العلاج البيولوجي - التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب - مرض بهجت - شارب SD - بالطبع

مقدمة: العلاجات الحيوية هي علاجات حديثة تستهدف الجزيئات المشاركة في التسبب في الأمراض الالتهابية. تهدف دراستنا إلى تقييم فعالية وسلامة العلاج البيولوجي من خلال دراسة وصفية وتحليلية مع مراقبة المستشفى في قسم طب الأطفال الرابع في مستشفى الأطفال بالرباط.

طرق المواد: ورقة العمليات التي تحتوي على البيانات السريرية حسب العيادة والعلاج ؛ الوبائية والتطورية للمرضى الخاضعين للعلاج الحيوي.

مناقشة النتائج: تلقى 107 مرضى العلاج الحيوي. 35.5% قنموا مع AS. 28% من الحالات المصابة بالتهاب المفاصل المصلي + 18.69% من التهاب المفاصل المصلي. 11.2% التهاب المفاصل القليل. 1.86% مرض بهجت ؛ 3.7% PJS وحالة واحدة من مرض الحمى القلاعية.

- لوحظ تحسن سريري وشبه سريري جيد في 97% من الحالات

حسنت Anakinra جميع المرضى في سلسلتنا

- فشل العلاج بـ ETN في 4 مرضى يعانون من: 3 حالات من AS والتهاب المفاصل

- أظهر Adaimumab تحكماً أفضل في التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب مع تطور متعدد المفاصل

- يوفر عقار توكسيليزوماب قدرة جيدة على التحكم في المرض ، وخاصة في الشكل الجهازى

التأثيرات الضائرة: طفح جلدي ، حكة ، وذمة في الوجه ، احمرار في موقع الحقن ، نزيف بسيط.

الخلاصة: كان ظهور العلاج الحيوي نقطة تحول تطويرية في إدارة الأمراض الروماتيزمية لدى الأطفال، ومع ذلك لا تزال العديد من المناطق الرمادية حول استخدامها. الدراسات متعددة المراكز جارية لتقييم فعالية وتحمل هذه الجزيئات على المدى المتوسطة والطويل بشكل أفضل



Bibliographie

- [1]. C. Le Stradic, C, I. Kone´-Paut. Traitement par tocilizumab : expérience d'un centre de rhumatologie pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2014;21:1299-1304.
- [2]. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*
- [3]. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371:998-1006.
- [4]. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, et al. Open-label phase II trial of single, ascending doses of MRA in caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res & Ther.* 2005; 7:R1281-R1288.
- [5]. Imagawa T, Takei S, Kawano Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab, an anti- IL-6 receptor monoclonal antibody, in subjects with polyarticular or oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54:168.
- [6]. S-J Wang, Y-H Yang, Y-T. Lin, C-M Yang, B.-L Chiang. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment, *Clinical Rheumatology* 2002; vol. 21, no. 5:363–368.

- [8]. S-J Wang, Y-H Yang, Y-T. Lin, C-M Yang, B.-L Chiang. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment, *Clinical Rheumatology* 2002; vol. 21, no. 5:363–368.
- [9]. **Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M et al.** Open-label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement
- [10]. C. Le Stradic, C. Galeotti*, I. Kone´-Paut. Traitement par tocilizumab : expérience d'un centre de rhumatologie pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2014;21:1299-1304.
- [11]. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016
- [12]. Ong Vallibhakara· Butsabong Lerkvaleekul1· Soamarat Vilaiyuk1. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-016-3595-z. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
- [13]. De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. *EULAR, Berlin, 6-9 juin 2012*
- [14]. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z & al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1110-7.

- [15]. **Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al.** The pattern of response to antiinterleukin- 1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*
- [16]. **Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al.** Anakinra as First-Line Disease-Modifying Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:545–555. [PubMed: 21280009].
- [17]. **Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al.** *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl.): S632.
- [18]. **Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al.** Abatacept in children with JIA: A randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91
- [19]. **Mary-Ann Fitzcharles, M.D., et Philip A. Baer, M.D.C.M., FRCPC, FACR.** La douleur, un nouveau volet du traitement des maladies rhumatismales • Volume 22, Numéro 1, p :12-13
- [20]. **Prince FH, Twilt M, Ten Cate ,** *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41
- [21]. **Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al.** Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*
- [22]. **Cron RQ, Beukelman T.** Guilt by association - what is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:2
- [23]. **Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al.** Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

- [24]. **Winthrop KL.** Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*
- [25]. **Morishita K, Petty R, Cairns R, et al.** Serious musculoskeletal infections in children receiving antitumor necrosis factor-therapy: a case series. *Clin Rheumatol* 2010;29:677-81
- [26]. **N. Ruperto, DJ. Lovell, R. Cuttica , et al.** Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718–22
- [27]. **Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al.** Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatol* 2006;45:982
- [28]. **Schmeling H, Horneff G.** Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol* 44:1008-11.
- [29]. **Wollina U, Hansel G, Koch A, et al.** Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008
- [30]. **Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, et al.** Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2006
- [31]. **Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R.** Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2503-04
- [32]. **Yokota S, Imagawa T, Mori M et al.** Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab

- [33]. **De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al.** Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95
- [34]. **De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z et al.** Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. EULAR, Berlin, 6-9 juin 2012
- [35]. **G. Amarlilyo, O-j Rullo, D-k McCurdy, P. Woo, D-E Furst.** Folate usage in MTX-treated juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients is inconsistent and highly variable. *Rheumatology International* 2013
- [36]. **BSRBR-RA** biologic refractory disease in rheumatoid arthritis from the British society register for rheumatoid arthritis
- [39]. **burdos vargas R et al.** double blind placebo-controlled study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis *Care and research* 2015;67:1503-12
- [40]. **Lovel DJ GIANINI EH Reiff A: et al.** **Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. pediatric rheumatology collaborative study group** *med* 2000;358:241-51
- [41]. **Lovell Gianini EH reiffA; et al** long terme efficacy and safety of Etanercept in children with polyarticular –course juvenile rheumatoid arthritis :interim results from an ongoing multicenter.open-label extended treatment trial.*arthritis rheum* 2003;48:218-26.
- [42]. **Lovel Dj Reiff A llowite NT et al** .safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis .*arthritis rheum* 2003;58:1496-1504

- [43]. **gianini EH** llowite NT et al long term safety and effectiveness and szfety of Etanercept children with selected categories of jia arthritis rheumn2009;68:635-41
- [44]. **RUSSO ra Katsicas MM**.ARTHRITIS systemic.clin Exp rheumatoid 2002;20:723-6
- [45]. **RUSSO ra Katsicas MM clinical remission in patients with systemic jia treated with anti TNF agent j rheumatol 2010;36:1078-82**
- [46]. **henrickson M .Reiff A prolonged efficacy of Etanercept in enthesit related arthritis.J rheumatol2004;31:2055-61**
- [47]. **tse SML burgos vargas R laxer RM arthritis rheum 2005;52:2103-8**
- [48]. **Horneff G DE bock f;foeldvari l,et al safety and efficacy of combination of Etanercept and MTX compared to treatment with ETN only in patients with juvenile idiopathic arthritis preliminary data from the german jia registry ann rheum Dis 2011;68;519-25.**

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 427

سنة : 2020

دراسة تطورية للمرضى الذين يخضعون للعلاج الحيوي بمستشفى الأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2020/12/24

من طرفه

السيد حاتم الصروخ

المزاد في 22 ماي 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : العلاج الحيوي؛ الأطفال؛ تطور

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة يامنة كريول

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيدة بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال