



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

Année 2021

Thèse N° 201

Les effets paradoxaux de la biothérapie

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/12/2021

PAR

Mme. **Fatima Ezzahrae BENADEIM**

Née Le 11 Juillet 1995 à RAS Ain Rhamna

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Effet paradoxal - Biothérapie - SPA

JURY

M.	R. NIAMANE	PRESIDENT
	Professeur de Rhumatologie	
Mme.	M. GHAZI	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé de Rhumatologie	
M.	H. QACIF	} JUGES
	Professeur de Médecine Interne	
M.	S. AMAL	
	Professeur de Dermatologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ قَوْلُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

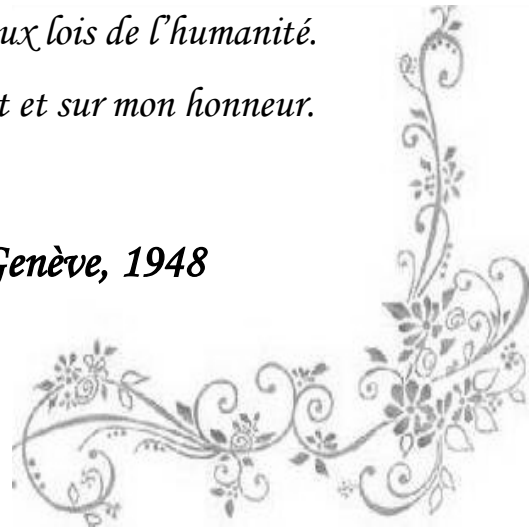
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiaa	Microbiologie -Virologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAÏSS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUI TA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que....



Je dédie cette thèse

À ALLAH,

Le tout miséricordieux, Le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu .Je lui dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serai Inchaallah.

Soumission, louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

À mes très chers parents,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.



À mon très cher père, MOKHTAR,

*Rien dans ma vie n'aurait été possible sans ton combat et tes sacrifices.
Rien que je puisse dire peut vraiment exprimer ce que je ressens. Rien ne
montrera toute la gratitude que j'ai pour toi.*

*Sans l'inspiration, l'enthousiasme et le soutien que tu m'as donné je ne
serai jamais devenu la personne que je suis aujourd'hui.*

*À chaque réussite, tout au long de mon cursus, ton regard plein de fierté
me comblait de joie. J'espère, mon cher papa, qu'en portant ce titre de
Docteur, j'exaucerai l'un de tes rêves.*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés
pour mon éducation et ma formation, je te le dédie particulièrement.
Que Dieu tout puissant te garde, te procure santé, bonheur et longue vie.*

À ma très chère mère, ATIKA,

À mon soleil qui illumine ma vie, à mon exemple éternel, à ma source de motivation et d'inspiration, à ma joie de vivre, à mon plus grand trésor, à toi, ma maman que j'adore.

Tu m'as toujours procuré de la douceur et de l'amour.

Tu as toujours fait en sorte que je m'épanouisse dans la vie en m'aidant à trouver ce que je voulais faire. Tu as toujours été là pour me guider dans la bonne direction.

Toute petite, je rêvais d'être médecin, tu l'as vu dans mes yeux, tu m'as pris par la main et tu m'as montré le droit chemin.

Durant tout ce long et dur parcours, tu as su être ma confidente, mon épaulé, ma source de force. Tu m'apportes ton soutien en permanence. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessés de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

À ma très chère petite sœur, ASSIYA,

*Ma tendre petite sœur chérie, mon petit rayon de soleil, ta présence
embellis ma vie.*

*Tu as grandi, mais tu resteras toujours ma petite étoile rayonnante que
je protégerai pendant toute ma vie.*

*Tu as su être ma complice, ma compagne fidèle et ma grande sœur quand
j'en avais besoin.*

*Tu as toujours les mots qu'il faut et tu sais reconnaître les moments où j'ai
simplement besoin d'une oreille attentive pour m'écouter.*

*Toutes les fois où tu veillais à me garantir le calme absolu pour pouvoir
me concentrer dans mes révisions, ça me touchait profondément et ça me
rappelait à quel point je suis chanceuse de t'avoir comme sœur.*

*Je te dédie, ma petite sœurette, ce travail avec mes vœux de réussite, de
prospérité et de bonheur, et sache que je suis toujours à tes côtés.*

*Qu'ALLAH te couvre de sa miséricorde, t'illumine de sa lumière, exauce
tes invocations et réponde à tes souhaits les plus chers.*

À mon très cher mari, HOCIN,

Mon confident, mon âme sœur, ma source de bonheur, ta présence dans ma vie m'a comblée de joie.

Je te remercie pour tout le respect et l'amour que tu m'as offert. Tu as toujours su me soutenir, m'épauler, me reconforter, et me pousser à aller de l'avant.

Les mots ne me seront jamais assez pour te remercier de ta patience, tes encouragements et tes sacrifices tout au long de ce travail. J'espère te combler et te rendre toujours heureux.

Je te dédie ce travail qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme.

J'implore DIEU le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites et de nous réunir dans l'au-delà inchaALLAH.

À mes très chers frères, AMINE et WAIL,

Mes grands frères, mes piliers, je suis chanceuse d'avoir les meilleurs des frères si intelligents, attentionnés et à l'écoute, qui font de mon univers une merveille.

Vous avez été toujours là à m'épauler, à me protéger et à m'encourager.

Je vous remercie pour tous les agréables moments d'enfance que nous avons passés ensemble.

Même grande, je me sens toujours votre petite sœur sous vos ailes protectrices.

Merci pour votre soutien indéniable à mon égard et vos encouragements permanents.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et mon amour inconditionnel.

Qu'ALLAH vous apporte le bonheur, vous accorde sa miséricorde divine et protège vos petites filles.

À mes très chères petites nièces ALAA, RIM, ICHRAK,

Mes petites princesses adorées, bien que vous êtes trop petites pour lire cette dédicace, mais ça me tient à cœur de vous l'écrire quand même.

Je me rappelle, pour chacune d'entre vous, le jour de son arrivée au monde. Quelle joie ! Vous êtes entrées dans nos vies, vous avez rendu tout beau et lumineux, vous avez rempli mon cœur d'un immense amour.

Je vous ai vu faire vos premiers pas, déguster vos premiers plats, prononcer vos premiers mots et exprimer ce que vous ressentez avec vos jolies petites expressions faciales. J'espère vous voir grandir, réaliser vos rêves et réussir vos vies. Je vous aime mes petites lumières.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour. Qu'ALLAH vous protège et vous apporte bonheur, santé et prospérité.

À la mémoire de mes très chers grands-parents paternels,

J'aurais souhaité votre présence en ce jour de ma soutenance pour partager ma joie. Vous m'avez toujours fait preuve d'amour et d'affection. Vous êtes toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur. Aussi dans ce moment de joie, vous avez toutes mes pensées.

Qu'ALLAH vous accorde le paradis et vous recouvre de sa Sainte Miséricorde.

À mon très cher grand père et ma très chère grand-mère,

إلى جدي الغالي،

جدي العزيز، ذو الحكمة و الموعظة، أنت شمعة جميلة تضيء لنا الحياة، مصباح لا ينطفئ أبدا، يرشدنا إلى الطريق الصحيح.

دمت لنا ظهرا و سندا

أسأل من الله أن يحفظك لنا و يبارك في عمرك و يجزيك عنا كل خير.

إلى جدتي الغالية،

جدتي الغالية، أنتِ الحُضن الدافئ و منبع الحنان، أنتِ الجدة الحنونة التي تبعث في

قلوبنا الأمان، أنتِ رمز الطيبة

والعطاء، أنتِ النور في هذه الدنيا، دام حبك وحنانك لأحفادك

حفظك الله لنا و جزاك عنا كل خير

À ma belle-famille, la famille BEN IKHLEF, dans son ensemble,

Vous m'avez accueillie les bras ouverts.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.

Pour vos encouragements et votre soutien moral.

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

À mes tantes et mes oncles et toute la famille,

Vous êtes d'une valeur inestimable à mes yeux.

J'ai le grand plaisir de vous dédier ce modeste travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement, votre soutien et votre bonté exceptionnelle.

Que Dieu vous comble de ses grâces et généreuses bénédictions.

À ma très chère Tata HAMIDA,

Tu es ma tata adorée, toujours souriante et généreuse.

On m'a souvent dit que je te ressemble, je leur réponds : « parce que c'est ma maman de cœur ».

Tu as toujours été présente pour me soutenir et me conseiller. Tu n'as jamais cessé de me défendre et de trouver les mots pour me consoler. Tes conseils précieux m'ont été d'un grand secours pour surmonter les difficultés de la vie auxquelles j'ai dû faire face.

Une personne aussi sympathique et aussi adorable que toi mérite tous les biens de la vie : amour, joie, sérénité, succès et abondance de paix. Pour te remercier pour tout le bonheur que tu m'apportes et pour l'amour de mère que tu m'as toujours offert, je te dédie ce modeste travail en implorant DIEU le tout puissant de te procurer santé, longue vie et bonheur

À mes chers amis et équipe : Sara Ben Rahal, Ghada Benchanaa, Ibtissame Benhamou, Younes Ben Mouloud, Achraf Belmoughit

Ce parcours si laborieux n'aurait pas pu être assez supportable sans votre présence.

Tous nos moments passés ensemble, à l'hôpital et ailleurs, resteront gravés dans ma tête et dans mon cœur.

Les liens qui nous unissent sont plus que de l'amitié, au point que je vous considère comme ma seconde famille.

Merci pour tous les moments simples qui sont devenus inoubliables en votre compagnie, merci pour votre écoute, votre compréhension, votre soutien, et vos encouragements.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et reconnaissance.

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement
de citer.*

À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*

*À tous ceux qui ont choisi cette pénible tâche de soulager les gens et
diminuer leurs souffrances*



À mon maître et président du jury de thèse :

Professeur NIAMANE Radouane

*Professeur et chef de service de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire
Avicenne.*

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter avec tant de spontanéité la
présidence de notre thèse.*

*Durant ma formation, assister à vos cours magistraux était une source
d'information riche et précieuse.*

*Votre enseignement clair et précis, votre souci de la méthode et du
travail bien fait resteront pour moi un exemple à suivre.*

*Vos excellentes habilités scientifiques, communicationnelles, relationnelles
et pédagogiques font de vous un modèle d'inspiration pour tous les
étudiants dans l'exercice de notre profession.*

*Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail un modeste témoignage de
mon profond respect et l'expression de mes sincères remerciements.*

*À mon maître et rapporteur de thèse : Professeur GHAZI Miriame
Professeur de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire Avicenne.*

*Je vous suis très reconnaissante pour la confiance que vous m'avez
accordée en acceptant d'encadrer ce travail de thèse.*

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, votre écoute, et de
l'intérêt que vous avez toujours porté à l'avancée de mes travaux.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse vous
valent le respect de tous et représentent le modèle que nous serons
toujours enchantés à suivre.*

*Ce fut très gratifiant d'apprendre auprès de vous et d'avoir préparé ma
thèse sous votre guidance. Votre attention, vos judicieux conseils et
suggestions sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail.
Votre capacité d'analyse et votre enthousiasme m'ont prouvé que le
monde de la recherche pouvait être un univers passionnant. Je vous
remercie encore une fois pour vos nombreuses relectures et corrections de
cette thèse, fort appréciables.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez
accordée.*

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma vive admiration.

Sincères remerciements et hommage respectueux.

*À mon maître et juge de thèse : Professeur QACIF Hassan
Professeur en Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne.
Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand
honneur.*

*Je vous remercie infiniment de l'intérêt que vous avez bien voulu
accorder à ce travail. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour
votre bienveillance et spontanéité avec lesquelles vous nous avez
accueillis.*

*Vos compétences et vos qualités humaines vous valent le respect de tous.
Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre
profession.*

*Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le
témoignage de mon profond respect et l'expression de ma profonde
reconnaissance.*

*À mon maître et juge de thèse : Professeur AMAL Saïd
Professeur de Dermatologie au CHU Mohamed VI de Marrakech
Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence. Je tiens à vous
exprimer ma profonde reconnaissance d'avoir accepté aimablement de
juger cette thèse.*

*Tous mes remerciements également pour votre enseignement avec passion
à la faculté comme dans votre service hospitalier. J'ai eu l'occasion
d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui ont
toujours suscité mon admiration.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime
et de mon grand respect.*



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures :

- Figure 1** : psoriasis palmoplantaire pustuleux paradoxal au traitement par Adalimumab (détail de la région plantaire) (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 2** : psoriasis vulgaire paradoxal au traitement par Adalimumab en regard des faces d'extension des genoux (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 3** : psoriasis vulgaire paradoxal au traitement par Adalimumab en regard de la face antérieure des jambes (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 4** : lésions de vitiligo en regard des articulations métacarpo-phalangiennes (Service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 5** : Extension des lésions de vitiligo au niveau des fesses sous Adalimumab (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 6** : Pyoderma gangrenosum paradoxal au traitement par Adalimumab au niveau de la face dorsale du poignet droit (service de Rhumatologie Hôpital Militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 7** : Progression des lésions ulcéreuses malgré le traitement local initial.
- Figure 8** : cicatrisation complète de la lésion ulcéreuse au niveau du poignet droit après 2 mois de l'initiation du traitement par Golimumab. (Service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech).
- Figure 9** : Stades évolutifs de l'atteinte rachidienne au cours des spondyloarthrites.
- Figure10** : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la SpA.
- Figure 11** : syndesmophyte. Radiographies de profil du rachis lombaire à 5 ans d'intervalle IRM et scanner du rachis dorsal.
- Figure 12** : IRM et scanner du rachis dorsal
- Figure 13** : Stades évolutifs de l'atteinte rachidienne au cours des spondyloarthrites.
- Figure 14** : Indications d'un traitement anti-TNF. (recommandations de la SMR).

- Figure 15** : Algorithme de traitement de la SpA pour la SMR.
- Figure 16** : Structure des cinq inhibiteurs du TNF approuvés pour le traitement de la spondyloarthrite.
- Figure 17** : Mécanismes d'action des agents biologiques anti-TNF.
- Figure 18** : Pathogénèse du psoriasis en plaques classique et du psoriasis paradoxal.
- Figure 19** : Psoriasis paradoxal (cas clinique de littérature).
- Figure 20** : étude histologique Psoriasis paradoxal (cas clinique de littérature).
- Figure 21** : Tableau clinique après passage à l'adalimumab. Détail de la région plantaire droite
- Figure 22** : Tableau clinique après suspension d'anti-TNF. Détail de la région plantaire bilatérale
- Figure 23** : Macule achromique de la région sus-mamelonnaire
- Figure 24** : Biopsie de peau en zone dépigmentée axillaire droite

Liste des tableaux :

- Tableau I** : Les critères de new york modifiés. 1984.
- Tableau II** : Les critères d'Amor 1990.
- Tableau III** : Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) Arthritis rheum 1991.
- Tableau IV** : Les critères ASAS 2009.
- Tableau V** : Les critères ASAS de 2011.
- Tableau VI** : Les cibles et traitements ciblés disponibles en rhumatologie.
- Tableau VII** : Catégories d'imputabilité selon le Centre collaborateur d'Uppsala (Suède) de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale
- Tableau VIII** : Imputabilité intrinsèque selon la méthode française
- Tableau IX** : Évaluation de l'imputabilité selon Naranjo et al
- Tableau X** : Psoriasis classique vs paradoxal – différences, similitudes et stratégies de traitement
- Tableau XI** : Exemple de désensibilisation intraveineuse en 16 étapes
- Tableau XII** : Désensibilisation sous-cutanée à l'adalimumab chez les patients atteints de PR, de SpA et de réactions d'hypersensibilité à l'adalimumab
- Tableau XIII** : Effets paradoxaux dermatologiques sous anti-TNF
- Tableau XIV** : Caractéristiques cliniques et évolution des patients développant un vitiligo de novo et des patients présentant un vitiligo préexistant tout en recevant un agent biologique pour une maladie inflammatoire chronique
- Tableau XV** : histoire du vitiligo chez les patients développant un vitiligo de novo et des patients présentant un vitiligo préexistant tout en recevant un agent biologique pour une maladie inflammatoire chronique



ABBREVIATIONS



Liste des abreviations

SpA	: Spondyloarthrites
RIC	: Rhumatisme inflammatoire chronique.
DMARDs	: Disease-modifying antirheumatic drugs.
cDMARDs	: Classical disease-modifying antirheumatic drugs
TNF	: Tumor necrosis factor.
EVA	: Echelle visuelle analogique.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
BASFI	: Bath ankylosing spondylitis functional index.
HLA B27	: Human leucocyte antigen B27 .
VS	: Vitesse de sédimentation
CRP	: Protéine C réactive.
ASI	: Articulation sacro iliaque.
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group.
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis International. Society.
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology.
DAS28	: Disease Activity Score.
PsA	: Arthrite psoriasique.
IGRA	: Interferon-Gamma Release Assays.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens.
MTX	: Méthotrexate.
MICI	: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
LFL	: Leflunomide.
SSZ	: Sulfasalazine.
SMR	: Société Marocaine de Rhumatologie.
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines.
ECCG	: Electrocardiogramme.

IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IL6	: Interleukine 6.
TPHA	: Treponema pallidum Haemagglutination Assay
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
MII	: Maladie inflammatoire de l'intestin
ANCA	: Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies
TEP-scan	: Tomographie à Emission de Positons
SOR	: Strength of recommendations
LOE	: Level of evidence
DXA	: Absorptiométrie biphotonique à rayons-X
QCT	: Quantitative Computed Tomography



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Nature de l'étude :.....	5
II. Lieu de l'étude :.....	5
III. Objectifs :.....	5
IV. OBSERVATION N°1 :.....	5
V. OBSERVATION N° 2 :.....	9
VI. OBSERVATION N° 3 :.....	11
DISCUSSION	16
I. Les spondyloarthrites:.....	17
1. Définition:.....	17
2. Épidémiologie :.....	17
3. Physiopathologie :.....	18
4. Critères de classification :.....	20
5. Facteurs de risque :.....	23
6. Étude clinique :.....	23
7. Etude paraclinique :.....	25
8. Stratégies thérapeutiques:.....	31
9. Recommandations de la société marocaine de rhumatologie SMR dans la prise en charge de la SPA :.....	33
II. Les biothérapies :.....	38
1. Définition :.....	38
2. Nomenclature :.....	39
3. Les biothérapies dans le traitement des spondyloarthrites :.....	39
4. Mécanismes d'action des anti-TNF :.....	40
III. Les effets paradoxaux de la biothérapie :.....	42
1. Définition:.....	42
2. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments :.....	43
3. Bilans pré-thérapeutiques :.....	49
4. Les principaux effets paradoxaux chez les patients ayant une SpA sous anti-TNF α	51
5. Conduites à tenir théarapeutiques devant les effets paradoxaux de la biothérapie.....	64
6. Prise en charge des effets paradoxaux :.....	69
IV. Données de littérature :.....	74
1. Le Psoriasis paradoxal :.....	74
2. Le Vitiligo paradoxal :.....	78
3. Le pyoderma gangrenosum PG paradoxal :.....	85
CONCLUSION	89
RESUMES	91
BIBLIOGRAPHIE	97



INTRODUCTION



La biothérapie est un Immunomodulateur biologique dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire impliquée dans les processus physiopathologiques d'une maladie.

Le développement de la biothérapie, il y a une vingtaines d'années, a révolutionné l'approche thérapeutique des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques, en particulier chez les patients résistants aux traitements standards tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la Corticothérapie, les DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs : Méthotrexate, Sulfasalazine et Léflunomide...) (1) Ces médicaments se caractérisent par un mécanisme d'action innovant, basé sur l'inhibition de cibles moléculaires ou cellulaires spécifiques directement impliquées dans la pathogenèse des maladies : cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor, interleukine-1 et 6), CTLA-4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4), et des molécules impliquées dans l'activation, la différenciation et la maturation des cellules B. Leur utilisation a en effet permis d'améliorer le pronostic de plusieurs maladies rhumatismales (telles que la Polyarthrite Rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la Spondyloarthrite ankylosante, le lupus érythémateux disséminé) et d'obtenir une rémission clinique.(1)

Au Maroc, des biothérapies sont disponibles depuis 2006. Il s'agit des inhibiteurs du TNF alpha (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) qui ont été les premiers biologiques développés dans le traitement de la PR. Le Rituximab y fait suite, c'est un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD 20, récepteur situé à la surface du Lymphocyte B, La liaison du Rituximab au CD20 entraîne la destruction des LB, il était initialement utilisé dans le traitement des lymphomes B.

Puis récemment les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Tocilizumab)

Bien que l'avènement des biothérapies ait changé le cours évolutif des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), leur prescription n'est pas dénuée de risques(2) à savoir, l'apparition d'effets paradoxaux pendant le traitement avec un produit biologique, ces derniers sont définis comme l'apparition ou l'exacerbation d'un état pathologique qui répond habituellement à cette classe de médicament tout en traitant un patient pour une autre condition. Il est essentiel de les connaître pour un meilleur suivi des patients et afin d'optimiser l'adhérence thérapeutique.

L'hypothèse iatrogène doit entrer de principe dans la discussion étiologique de tout événement morbide apparu au cours ou au décours d'un traitement. Diverses méthodes ont été proposées pour aider le médecin dans cette démarche, appelées imputabilité.

Les méthodes d'imputabilité utilisent des critères communs qui sont de trois ordres à savoir l'ordre chronologique, sémiologique et bibliographique.(4)

Sur la base de données de littérature, nous discuterons les différents effets paradoxaux sous biothérapies, en rapportant 3 observations cliniques de patients suivis au Service de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire Avicenne pour Spondyloarthrites, ayant développé des réactions paradoxales sous traitement anti-TNF.



PATIENS ET METHODES



I. Nature de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective analytique et épidémiologique monocentrique à propos de 3 cas et revue de la littérature.

II. Lieu de l'étude :

L'étude a été menée dans le service de rhumatologie de l'Hôpital Militaire Avicenne à Marrakech.

III. Objectifs :

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients ayant présenté un effet paradoxal sous biothérapie, d'évaluer le délai d'apparition de l'effet paradoxal et de décrire les stratégies thérapeutiques adoptées vis-à-vis de ces effets.

Nous rapportons dans notre étude 3 cas de patients parmi 200 patients mis sous biothérapie au service de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire Avicenne à Marrakech, qui sont suivis pour Spondyloarthrite, ayant présenté des effets paradoxaux.

IV. OBSERVATION N°1 :

Nous rapportons l'observation clinique de Mr D.H, âgé de 38 ans, suivi pour spondyloarthrite ankylosante depuis 2012. Le diagnostic a été retenu devant des lombalgies, des fessalgies bilatérales et des talalgies d'allure inflammatoire, une sacroilite bilatérale stade IV, une Syndesmophytose étagée au niveau des quatre premières vertèbres lombaires, et une enthésite postérieure au niveau du talon droit objectivé sur la radiographie standard et l'IRM rachidienne et des sacro iliaques. Un bilan biologique a été effectué. Il est en faveur d'un

syndrome inflammatoire. Un bilan de retentissement de la maladie a été réalisé, il était sans particularités (fonction rénale, examen ophtalmologique à la recherche d'uvéïte, ECG à la recherche d'un bloc de branche, une ostéodensitométrie à la recherche d'ostéoporose).

Le traitement reçu initialement était à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Indométacine puis Celecoxib). L'évolution était marquée par des poussées entrecoupées de rémissions. En février 2016, le patient a présenté une poussée de sa maladie faite de lombalgies inflammatoires responsables de plusieurs réveils nocturnes et une raideur matinale de 90 mn, associées à un syndrome enthésique fait de talalgies inférieures avec une EVA douleur à 80/100 mm, un syndrome inflammatoire biologiques très important, et un BASDAI à 65/100 et un BASFI à 75/100. Suite à cet échec thérapeutique à base d'AINS, le patient a été mis sous biothérapie à base d'Adalimumab depuis avril 2016. L'Adalimumab a été introduit à la posologie de 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous cutanée. Un bilan pré biothérapie a été réalisé (quantiféron, recherche de BK dans les crachats, Radiographie du poumon, Radiographie des sinus, panoramique dentaire, ECBU, les sérologies de l'hépatite B et C, VIH, TPHA et VDRL) était sans particularités. L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission clinique.

En février 2017 (après 10 mois de traitement à base d'Adalimumab), le patient a présenté un psoriasis pustuleux palmoplantaire (figure 1) ainsi qu'un psoriasis vulgaire en regard des faces d'extension des coudes, des genoux (figure2) et des faces antérieures des jambes (figure3) sans lésions unguéales ni du cuir chevelu ni des plis.

Le patient ne souffrait d'aucune autre maladie et il n'y avait pas d'antécédents familiaux de psoriasis. Le patient rapportait l'aggravation de ses lésions dermatologiques après chaque injection d'Adalimumab.



Figure 1: psoriasis palmoplantaire pustuleux paradoxal au traitement par Adalimumab (détail de la région plantaire) (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech)



Figure 2: psoriasis vulgaire paradoxal au traitement par Adalimumab en regard des faces d'extension des genoux (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech)



Figure 3 : psoriasis vulgaire paradoxal au traitement par Adalimumab en regard de la face antérieure des jambes (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech)

Nous avons conclu que les lésions cutanées psoriasiformes étaient compatibles avec une réaction paradoxale à l'Adalimumab. Après une concertation entre rhumatologue et dermatologue, la biothérapie à base d'Adalimumab a été arrêtée avec un traitement topique des lésions psoriasiques. L'évolution était favorable sous traitement.

Après 2 mois de l'arrêt du traitement par Adalimumab, le patient a présenté une poussée de la maladie avec des lombalgies et des fessalgies inflammatoires. Le BASDAI était à 52 /100 malgré un traitement par AINS. Une biothérapie a été réintroduite avec un changement de classe thérapeutique: à base d'Etanercept 50 mg / semaine en sous cutané. Le patient est actuellement sous Etanercept avec un contrôle de sa maladie et une disparition des lésions psoriasiques.

Nous avons conclu qu'il s'agit d'un patient âgé de 38 ans, suivi pour Spondyloarthrite ankylosante axiale et enthésique évoluant depuis 2012 ayant présenté un échec aux cDMARDs et un effet paradoxal (psoriasis) sous Adalimumab. Le patient est actuellement sous Etanercept avec un contrôle de sa maladie et une résolution des lésions psoriasiques.

V. OBSERVATION N° 2 :

Nous rapportons l'observation clinique de Mr K.B, patient âgé de 29 ans, suivi depuis 2013 pour Spondyloarthrite Ankylosante, le diagnostic a été retenu devant des dorsalgies, des lombalgies et des fessalgies d'allure inflammatoire, une sacroilite bilatérale stade 3 objectivée sur la radiographie standard et l'IRM rachidienne et des sacroiliaques. Un bilan biologique a été effectué. Il est en faveur d'un syndrome inflammatoire avec une VS à 50 mm, une CRP à 9,13 mg/l, ainsi qu'un antigène HLAB27 positif. Un bilan de retentissement de la maladie a été réalisé, il était sans particularités (fonction rénale, examen ophtalmologique à la recherche d'uvéite, ECG à la recherche d'un bloc de branche, une ostéodensitométrie à la recherche d'ostéoporose).

Le traitement reçu initialement était à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évolution était marquée par l'échec de trois classes d'AINS (Diclofénac, Meloxicam, Kétoprofène).

Le patient avait par ailleurs, depuis 2015 un vitiligo, limité au front et en regard des articulations métacarpo-phalangiennes (0,01% de sa surface corporelle) (figure4). Celui-ci était traité par des dermocorticoïdes depuis 2016 par un dermatologue en ville.



Figure 4 : lésions de vitiligo en regard des articulations métacarpo-phalangiennes (service de rhumatologie Hopital militaire Avicenne Marrakech)

Sur le plan articulaire, devant l'échec thérapeutique à base d'AINS, l'Adalimumab a été initié en 2017 à la dose de 40 mg chaque 15 jours en sous cutanée. Un bilan pré biothérapie a été réalisé (quantiféron, recherche de BK dans les crachats, Radiographie du poumon, Radiographie des sinus, panoramique dentaire, ECBU, les sérologies de l'hépatite B et C, VIH, TPHA et VDRL) était sans particularités

Le patient est revu tous les trois mois, et 18 mois plus tard, l'examen clinique a été marqué par une extension importante des lésions du vitiligo couvrant 5 % de la surface corporelle. Les lésions siègent en regard de toutes les articulations, au front, au dos, au pubis, aux faces antérieures et postérieures des jambes, aux fesses et aux organes génitaux externes (figure 5).



Figure 5 : Extension des lésions de vitiligo au niveau des fesses sous Adalimumab (service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech)

Ce vitiligo est de type vulgaire et non segmentaire vu la présence d'un cas similaire dans la famille (grand-père maternel), le caractère bilatéral plus ou moins symétrique et la prédominance en zone de friction et de pression continue.

En novembre 2018, le patient a présenté une poussée de SPA, l'examen clinique a objectivé : un syndrome rachidien cervical, dorsal et lombaire, un syndrome enthésique, un syndrome pelvien, ainsi que des lésions étendues du vitiligo, le BASDAI était à 70/100, le BASFI à 45/100. Les examens biologiques étaient en faveur d'un syndrome inflammatoire biologique important.

Devant ce tableau clinique, l'Adalimumab a été arrêté et un traitement par Sécukinumab a été initié chez ce patient. Pour le vitiligo, un immunosuppresseur local (le tacrolimus topique) a été associé aux dermocorticoïdes.

Nous avons conclu qu'il s'agit d'un patient âgé de 29 ans, suivi pour Spondyloarthrite ankylosante axiale et enthésique évoluant depuis 2013 ayant présenté un échec aux cDMARDS et un effet paradoxal (vitiligo) sous Adalimumab. Le patient est actuellement sous Sécukinumab avec un contrôle de sa maladie et une limitation de l'extension des lésions de vitiligo.

VI. OBSERVATION N° 3 :

Nous rapportons l'observation clinique de Mr H.S, âgé de 41 ans, suivi pour une Spondyloarthrite Ankylosante, périphérique et enthésique depuis 2003. Le diagnostic a été retenu devant des manifestations articulaires périphériques au niveau des 2 genoux et des 2 coudes, un syndrome pelvi rachidien, des fessalgies à bascules, et un syndrome enthésique avec des talalgies postérieures.

Le début de la maladie était sur un mode monoarticulaire et l'IRM avait conclu à une synovite villo nodulaire ayant amené à une synovectomie du genou droit en 2003. Le patient a été opéré une deuxième fois au niveau du même genou pour ostéoarthropathie neurogène ce qui lui a permis de retrouver une flexion du genou à 90°.

En 2005, le patient a présenté des manifestations articulaires périphériques, un syndrome pelvi rachidien avec des fessalgies à bascule, et un syndrome enthésique avec talalgies postérieures. Il rapportait également une aphtose buccale récurrente et l'examen avait mis en évidence une pseudofolliculite avec un pathergy test négatif. À cette date, il n'a pas été mis en évidence de sacroïlite et la recherche de HLAB27 n'a pu être faite par faute de moyens. Le diagnostic de Spondyloarthrite dans le cadre d'une maladie de Behçet a été retenu. Le patient a reçu alors des AINS, Colchicine et Salazopyrine.

En 2007 et en 2009, le patient a présenté des poussées d'arthrite pseudo-septique du genou gauche, traitée à tort par antibiothérapie, lavage articulaire puis arthrotomie en 2007. Ce tableau trompeur était finalement en rapport avec la spondyloarthrite qui restait active.

De ce fait, le traitement de fond initial (Salazopyrine et Colchicine) a été remplacé par le Méthotrexate à raison de 20 mg/semaine, une corticothérapie orale à base de Prédnisolone 10mg /jour et des AINS. Cependant l'évolution a été marquée par des épisodes d'épanchement articulaire du genou gauche ayant amené à plusieurs infiltrations et à 3 synoviorthèses à l'Hexacétonide de triamcinolone, ainsi que des poussées de gonalgies gauches et des lombalgies avec des douleurs fessières à bascule et des talalgies postérieures responsables de réveils nocturnes mais sans raideur matinale associées à une aphtose buccale récurrente à une fréquence d'une fois tous les trois mois. L'examen clinique avait objectivé une hydarthrose du genou gauche de grande abondance avec limitation de la flexion à 70°. La flexion du genou droit était limitée à 90°. Le rachis lombaire était souple, les sacroiliaques étaient indolores et l'examen somatique avait mis en évidence une pseudofolliculite, le BASDAI était à 22/100, le BASFI à 16/100. Un syndrome inflammatoire a été objectivé avec une VS à 55mm et une CRP à 37mg/L. L'étude du liquide articulaire a mis en évidence un liquide articulaire inflammatoire avec 9000 éléments blancs/mm³ avec un examen direct négatif et la culture est restée stérile après 48H. Une radiographie standard a été effectuée montrant l'absence d'atteinte structurale au niveau des sacroiliaques, bassin, rachis dorso lombaire et les talons. L'IRM des sacroiliaques et du rachis lombaire était normale. Un bilan de retentissement de la maladie a été réalisé, il était sans particularités (fonction rénale, examen ophtalmologique à la recherche d'uvéite, ECG à la recherche d'un bloc de branche, une ostéodensitométrie à la recherche d'ostéoporose).

Le diagnostic d'une Spondyloarthrite non radiographique avec atteinte périphérique et enthésique dominante corticodépendante a été retenu avec une arthrite récidivante du genou ayant nécessité plusieurs synoviorthèses.

En conséquence, une biothérapie à base d'Adalimumab a été démarrée depuis juillet 2012 à la dose de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée, associée au

méthotrexate et à une corticothérapie. Un bilan pré biothérapie a été réalisé (quantiféron, recherche de BK dans les crachats, Radiographie du poumon, Radiographie des sinus, panoramique dentaire, ECBU, les sérologies de l'hépatite B et C, VIH, TPHA et VDRL) était sans particularités. L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission clinique.

En 2015, dans le cadre de sa maladie, le patient a développé une uvéite antérieure diagnostiquée devant un épisode d'œil rouge et douloureux, traitée par l'ophtalmologue avec une évolution favorable.

En Mars 2020, le patient s'est présenté avec des ulcérations cutanées intéressant le poignet droit et la main gauche. Au niveau du poignet droit, la lésion est ulcéreuse, nécrotique et entourée d'un halo érythémateux (figure6). Ses bords sont violacés, hypertrophiques et bien délimités. La lésion de la main gauche est située en regard de la métacarpo-phalangienne de l'index. Elle est bulleuse, tendue avec un contenu séro-hématique. Le tissu cutané environnant est érythémateux et infiltré.



Figure 6 : Pyoderma gangrenosum paradoxal au traitement par Adalimumab au niveau de la face dorsale du poignet droit (service de Rhumatologie Hôpital Militaire Avicenne Marrakech)

Devant les caractères sémiologiques de ces ulcérations, ainsi que leur délai d'apparition, un effet paradoxal a été suspecté et par conséquent l'Adalimumab a été arrêté. Après une concertation entre rhumatologue et dermatologue, un traitement antibiotique non spécifique à base de l'amoxicilline protégée a été démarré. Une biopsie cutanée a été faite au niveau du poignet droit et de la main gauche. L'étude histologique a mis en évidence un infiltrat dermique de cellules inflammatoires à prédominance de polynucléaires neutrophiles sans signes de vascularite. Le diagnostic de Pyoderma Gangrenosum a été retenu.

Le bilan biologique a mis en évidence un syndrome inflammatoire avec une CRP à 162 mg/L, un dosage de procalcitonine à 0,42 ng/ml, une VS à 128 mm, ainsi qu'une hyperleucocytose à 14 890. Un bilan étiologique a été effectué éliminant une autre cause de Pyoderma Gangrenosum à savoir une hémopathie maligne, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ou une polyarthrite rhumatoïde. Le bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-protéines citrullinées, Latex, Waaler-Rose, ANCA) était négatif. Un traitement local comportant un dermocorticoïde, de la sulfadiazine argentique et de l'acide fucidique a été démarré. Les lésions continuaient à progresser malgré ce traitement initial (figure 7).



Figure 7 : progression des lésions ulcéreuses malgré le traitement local initial

Devant cette dermatose grave, une corticothérapie à base de prednisone a été démarrée à la posologie de 1 mg/kg/jour. Devant le développement de cet effet paradoxal, nous avons estimé la nécessité de changer la classe thérapeutique de la biothérapie vers le Golimumab à la posologie de 50 mg/mois par voie sous cutanée. Sur deux mois de suivi, la cicatrisation des lésions ulcéreuses a été obtenue (figure 8).



Figure 8 : cicatrisation complète de la lésion ulcéreuse au niveau du poignet droit après 2 mois de l'initiation du traitement par Golimumab. (Service de rhumatologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech)

Le patient est actuellement sous Golimumab avec un contrôle de sa maladie et une cicatrisation des lésions ulcéreuses.

Nous avons conclu qu'il s'agit d'un patient âgé de 41 ans, suivi pour Spondyloarthrite ankylosante axiale, périphérique et enthésique évoluant depuis 2003 ayant présenté un échec aux cDMARDS et un effet paradoxal (Pyoderma Gangrenosum) sous Adalimumab. Le patient est actuellement sous Golimumab avec un contrôle de sa maladie et une résolution des lésions ulcéreuses.



DISCUSSION



I. Les spondyloarthrites:

1. Definition:

Les spondyloarthrites (SpA) constituent un groupe de maladies rhumatismales chroniques dont le point commun est l'atteinte du rachis et des articulations sacro-iliaques (ASI), responsable de douleurs, enraidissement et ankylose. (5)

Cinq sous-groupes peuvent être distingués : la spondyloarthrite ankylosante, les atteintes rhumatismales réactionnelles (syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter), le rhumatisme psoriasique, les atteintes associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, et spondyloarthropathies indifférenciées.

Ces affections ont pour point commun, l'absence de facteur rhumatoïde sérique et une fréquente association avec HLA-B27. Alors que la polyarthrite rhumatoïde affecte la synoviale, les spondyloarthrites se caractérisent par l'atteinte élective des enthèses, zones de jonction entre os et tendon, ligament ou capsule articulaire.

2. Épidémiologie :

La prévalence de la SpA varie entre 0,1 et 1,6 % dans les populations caucasiennes ou asiatiques avec des chiffres souvent plus élevés dans le nord de l'Europe et avec des extrêmes dans certaines ethnies(25)

La SpA était classiquement considérée comme plus fréquente chez les hommes. Cependant, le sex-ratio semble diminuer au cours du temps probablement dû à l'amélioration du diagnostic chez les femmes(2) Par ailleurs, les SpA non radiographiques sont nettement plus fréquentes chez les femmes (26). On a longtemps pensé que la SpA était plus bénigne chez la femme. Il semble actuellement que la forme féminine atteigne plus souvent le rachis cervical et thoracique et soit moins ankylosante. Cependant, le handicap et les douleurs sont similaires.

3. Physiopathologie :

La pathogénèse exacte de la SpA est l'une des énigmes de la rhumatologie. Cependant, plusieurs données indiquent que la génétique joue un rôle important dans la susceptibilité des individus, notamment la présence du gène HLA B27 ainsi que le rôle pivot de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 23 et l'interleukine 17. Des facteurs environnementaux, entraînant des infections et une dysbiose intestinale, contribuant également à la pathogénèse de la SpA..

On met le point sur l'HLA-B27 qui est une des protéines appartenant à la classe I du CMH, a été décrit pour la première fois comme associé à la SpA dans 1973 (6) et est maintenant considéré comme le facteur génétique essentiel dans la pathogénèse de la SpA [9]. La variabilité de la prévalence des populations HLA-B27 positives au sein des ethnies semble contribuer aux différences d'épidémiologie de la SpA [10]. Par exemple, plus de 95 % des patients atteints de SpA possèdent le HLA-B*27, alors que sa fréquence dans la population générale est inférieure à 10 %. Le risque de développer une SpA peut atteindre 5 à 7 % chez les individus HLA-B*27-positifs (7). La forte positivité HLA-B27 (90-95%) chez les patients atteints de SpA suggère que l'HLA-B27 est fortement lié à la SpA. Cependant, le fait que seulement 2 à 10 % de la population HLA-B27-positif développe une SpA (8) suggère que des mécanismes de développement de la maladie autres que l'HLA-B27 contribuent à la pathogénèse de la SpA.

Les preuves préliminaires que le TNF pourrait jouer un rôle dans la spondyloarthrite étaient basées sur l'analyse des biopsies tissulaires obtenues à partir des articulations sacro-iliaques de patients atteints de SpA (9), et les observations que les taux sériques de TNF étaient augmentés dans ce groupe de patients(10) .

Pathologiquement, la SpA se caractérise par un processus en trois étapes, aboutissant paradoxalement à une destruction et formation osseuse. L'inflammation initiale (dans laquelle le TNF est la cytokine principale impliquée (11)) a pour cible élective les enthèses. Les articulations sacro iliaques, majoritairement constituées de tissu fibreux peuvent être de ce point de vue

considérées comme des enthèses (12),(13). Un infiltrat inflammatoire constitué de macrophages et de lymphocytes(14) apparaît, provoquant érosions et oedème osseux pouvant diffuser à distance de l'enthèse. Les stades postinflammatoires « cicatriciels» se caractérisent par le développement d'ossifications (enthésophytes calcanéens, syndesmophytes, fusion articulaire).

La figure9 illustre les rôles opposés de deux récepteurs du TNF, TNFR1 et TNFR2, dans l'inflammation, l'érosion osseuse et la néoformation osseuse dans la SpA. En général, TNFR1 est pro-inflammatoire et médie le catabolisme tissulaire, tandis que TNFR2 est anti-inflammatoire et médie l'anabolisme tissulaire.

L'évolution peut être suivie par échographie-Doppler, radiographies standard, scanner, TEP-scan et imagerie par résonance magnétique (IRM) (15)

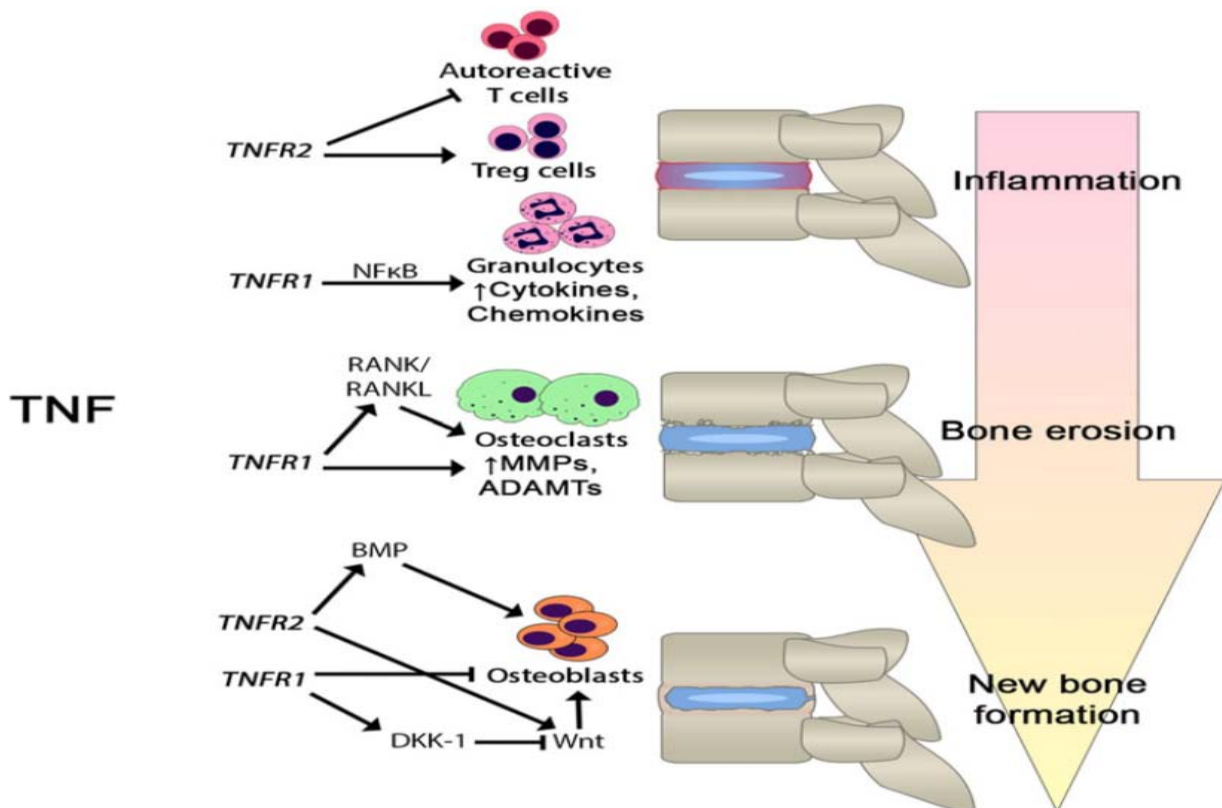


Figure 9 : Stades évolutifs de l'atteinte rachidienne au cours des spondyloarthrites.(16)

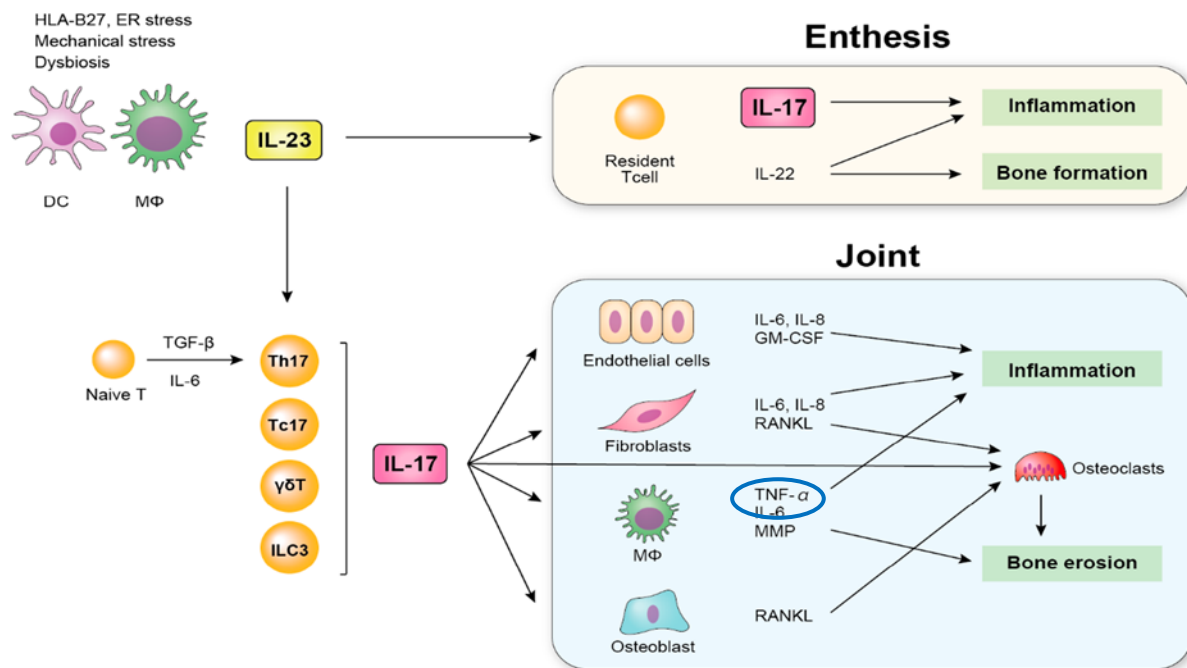


Figure 10 : schéma récapitulatif de la physiopathologie de la SpA.(17)

Les Cellules dendritiques (CD) et macrophages (Mφs) produisent de l'IL-23. L'IL-23 induit la production d'IL-17 par diverses cellules et contribue à l'inflammation par l'hyperproduction de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF-α, ce qui induit une inflammation de l'enthèse et de l'articulation.

4. Critères de classification :

Les critères de classifications servent à définir les groupes de maladies pour les études cliniques et épidémiologiques(18). Ces ensembles de critères de classifications combinent différents types d'information comme les symptômes, les signes physiques, les résultats de bilans, l'imagerie, les facteurs génétiques et les agents étiologiques.

Il existe différents critères diagnostiques : les critères d'Amor, de New York modifiés, et de l'European Spondylar-thropathy Study Group (ESSG), de performance équivalente (15). L'atteinte radiologique des ASI constitue un critère constant. Actuellement, le scanner et surtout l'IRM ont une bien meilleure sensibilité, permettant un diagnostic précoce et une meilleure prise

en charge. Les critères d'Assessment of SpondylarthroAr-thritis Society (ASAS) ont ainsi intégré l'IRM des ASI avec une sensibilité (82,9 %) et une spécificité (84,4 %) supérieures (19),(20).

Tableau I: Les critères de new york modifiés. 1984(21)

Critères de New York modifiés pour la SpA
<p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs lombaires pendant au moins 3 mois améliorées par l'exercice et non soulagées par le repos • Limitation du mouvement de la colonne lombaire dans les plans sagittal et frontal • L'expansion thoracique diminuée par rapport aux valeurs normales pour l'âge et le sexe <p><u>Critères radiologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacro-iliite unilatérale de grade 3-4 • Sacro-iliite bilatérale de grade 2 à 4

**Diagnostic retenu si 1 critère radiologique associé à au moins un des critères cliniques*

Tableau II: Les critères d'Amor 1990(22)

Les critères d'Amor	Points
<u>Signes cliniques/histoire clinique:</u>	
Douleurs nocturnes ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
Oligoarthrite asymétrique	2
Douleur fessière sans précision	1
Si douleur fessière à bascule	2
Doigt ou orteil en saucisse	2
Douleur au talon ou autre enthésopathie bien définie	2
Iritis	1
Urétrite ou cervicite non gonococcique dans un délai d'un mois avant le début de l'arthrite	1
Diarrhée aigue au moins 1 mois avant le début d'une arthrite	1
Psoriasis, balanite ou maladie inflammatoire de l'intestin (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)	2
<u>Signes radiologiques:</u>	
Sacroilites (grade 2 bilatéral ou grade 3 unilatéral)	3
<u>Terrain génétique:</u>	
Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de SpA, d'arthrite réactionnelle, d'uveite, de psoriasis, ou de maladie inflammatoire de l'intestin	2
<u>Sensibilité aux AINS :</u>	
Amélioration des douleurs sous AINS dans les 48 heures	
Ou rechute dans les 48 heures suivant l'arrêt des AINS	2

**Un patient est considéré comme souffrant d'une SpA si la somme est ≥ 6 (sensibilité 85%, spécificité 90%)(22)*

Tableau III : Les critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) *Arthritis rheum 1991* (23)

Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques, prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédents familiaux de SpA, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.
	Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin.
	Colite ulcéreuse ou maladie de Crohn (antécédent ou en cours), diagnostiquée par un médecin et confirmée par radiographie ou endoscopie
	Douleur fessière à bascule.
	Enthésopathie (achilléenne ou plantaire).
	Épisode de diarrhée survenant dans le mois précédent l'apparition de l'arthrite
	Urétrite ou cervicite non gonococcique survenant dans le mois précédant l'apparition de l'arthrite
	Sacro-iliite radiologique, stade 2-4 bilatéral ou 3-4 unilatéral (les grades sont : 0=normal ; 1=possible ; 2=modérée ; 3=évoluée, 4=ankylose).

**Pour poser le diagnostic de spondyloarthrite, il faut au moins 1 critère majeur et au moins 1 critère mineur (sensibilité 87%, spécificité 87%)(23)*

Tableau IV: Les critères ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) *Annals of the Rheumatic Diseases 2009* (24):

En cas de lombalgie ≥ 3 mois et âge < 45 ans	
sacro-iliite* + ≥ 1 signe de SpA	OU HLA-B27 + ≥ 2 autres signes de SpA
<i>Signes de spondyloarthrite:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Rachialgie inflammatoire. • Arthrite. • Enthésite (talon). • Uvéite. • Dactylite. • Psoriasis. • Maladie de Crohn / Rectocolite Hémorragique. • Bonne réponse aux AINS. • Antécédent familial de Spondylarthrite. • HLA-B27 positif. • CRP augmentée. 	
<i>*Sacro-iliite à l'imagerie:</i>	
Inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM OU Sacro-iliite radiologique stade ≥ 2 si bilatéral Ou ≥ 3 si unilatéral.	

Tableau V : Les critères ASAS de 2011 permettent de classer une SpA dans la forme périphérique (sensibilité 77,8%, spécificité 82,2%).(25)

<p>Chez un patient dont l'âge du diagnostic est < 45 ans, on peut classer sa maladie dans la forme SpA périphérique si:</p> <p>Présence d'une Arthrite, Enthésite, ou Dactylite.</p> <p>ET</p> <p>≥ 1 critère A de spondyloarthrite .OU ≥ 2 critères B de spondyloarthrite.</p>	
<p>Critères A de spondyloarthrite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uvéite. • Psoriasis. • Maladie de Crohn / Rectocolite Hémorragique. • Infection préalable. • HLA-B27 positif. • Sacro-iliite à l'imagerie 	<p>Critères B de spondyloarthrite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite. • Enthésite. • Dactylite. • Lombalgie inflammatoire (présente ou passée). • Antécédent familial de SpA.

5. Facteurs de risque :

A ce jour, il reste difficile d'évaluer l'influence de facteurs génétiques ou environnementaux sur le développement de la maladie. L'expression élevée de l'IL-23 (acteur principal de l'inflammation de l'enthèse) chez les patients présentant une SpA a été expliquée par la présence de l'HLA-B27, les variations du microbiote intestinal et le stress biomécanique au niveau des enthèses. (26).

La présence de l'antigène HLA-B27 (une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I découverte en 1973 (27),(6)), contribue à 30 % de l'héritabilité de la maladie. Ce gène est présent chez 8 à 10 % de la population générale contre 80 à 90 % des patients atteints de SpA (28)

6. Étude clinique :

La SpA survient chez l'homme jeune entre 15 et 35 ans.(29) L'atteinte domine le squelette axial (rachis et ASI) avec évolution ascendante vers l'ankylose, et peut s'associer à des

oligoarthrites périphériques asymétriques. D'autres organes peuvent être touchés : atteinte oculaire avec uvéites antérieures non granulomateuses (25 %), cardiaque avec insuffisance aortique ou mitrale par dilatation de l'anneau valvulaire, pulmonaire avec fibrose apicale. Quatre-vingt-dix à 95 % des patients sont positifs pour l'antigène HLA-B27 (prévalence de HLA-B27 dans la population générale estimée à 10 %).

Les signes cliniques associent un syndrome axial pelvirachidien, des enthésopathies inflammatoires périphériques, une oligoarthrite périphérique asymétrique, et des atteintes non rhumatologiques. On différencie des formes juvéniles, débutant le plus souvent sur les enthèses périphériques, réalisant le seronegative entesopathy and arthropathy syndrome (SEA), évoluant vers une authentique spondyloarthrite dans 75 % des cas. La fièvre et l'anémie inflammatoire sont fréquentes. On décrit aussi des formes du sujet âgé avec atteinte souvent oligoarticulaire et signes généraux plus marqués : *late onset spondylarthropathy* (LOSPA) ou *late onset peripheral spondylarthropathy* (LOPS) (30).

6.1.Syndrome pelvirachidien :

Le syndrome pelvirachidien est secondaire à l'atteinte rachidienne et des articulations sacro iliaques. L'inflammation provoque les douleurs, et les constructions osseuses sont source d'enraidissement. Certains patients présentent une atteinte de la paroi thoracique siégeant aux articulations sternoclaviculaires et sternocostales.

Les douleurs sont d'horaire inflammatoire, localisées au rachis (souvent lombaire) et aux fesses par atteinte des ASI. Ces dernières sont aux débuts unilatérales, puis bilatérales ou à bascule.

Prédominant au réveil, la raideur est secondaire à l'ankylose provoquée par les constructions osseuses : syndesmophytose constituant la classique « colonne bambou » par fusion des corps vertébraux, et ankylose des ASI par fusion des berges articulaires. Elle peut s'apprécier au niveau rachidien par le test de Schöber.

Des fractures, secondaires à la déminéralisation provoquée par la maladie, peuvent survenir dans le cadre de complications.

6.2.Syndrome enthésopathique périphérique :

Les enthésopathies peuvent intéresser tous les sites d'insertion. L'atteinte des tendons du calcanéum se manifeste par des talalgies d'horaire inflammatoire s'améliorant au cours de la journée. Les classiques doigts ou orteils en « saucisse » correspondent à une tuméfaction globale secondaire à une enthésopathie inflammatoire et une arthrite.

6.3.Syndrome articulaire périphérique :

Il s'agit d'une oligoarthritis asymétrique, parfois unilatérale à la différence de celle observée au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La physiopathologie est débattue ; les arthrites pourraient être secondaires à la propagation du syndrome inflammatoire des enthèses vers la synoviale. L'atteinte périphérique a un impact majeur sur la qualité de vie des patients(31).

6.4.Atteintes extra-articulaires :

Il s'agit des atteintes associées dont certaines sont spécifiques d'un sous-groupe de spondyloarthrites : psoriasis cutané, syndrome uréthro-oculo-synovial, uvéites antérieures, MICI, atteinte cardiaque (insuffisance mitrale et/ou aortique, troubles du rythme, diminution de la fonction diastolique), atteinte vasculaire (ectasie aortique, vascularite : angéite nécrosante, maladie de Takayasu), fibrose pulmonaire apicale, atteinte rénale (glomérulonéphrites), amyotrophie (secondaire à l'enraidissement), amylose secondaire de type AA (30),(32).

7. Etude paraclinique :

L'imagerie est un élément clé des critères de classification de la SpA, principalement en raison de l'absence de symptômes cliniques spécifiques ainsi que de l'activité variable de la maladie au fil du temps.

L'imagerie permet en outre le suivi du patient. L'atteinte, qu'elle soit axiale ou périphérique, comprend chronologiquement inflammation, érosions, et remaniements post-inflammatoires (successivement signal graisseux des enthèses, sclérose, constructions osseuses, fusion et ankylose).

7.1. Radiographies :

La radiographie est l'imagerie historique de référence (20). Les clichés sont centrés sur le rachis, le bassin et les articulations sacro iliaques. Les incidences de « de Sèze » et celles centrées sur chacune des deux articulations sacro iliaques sont plus informatives que l'incidence de bassin de face. Des radiographies des articulations périphériques sont effectuées.

Trois scores radiographiques existent : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) (33), Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (SASSS)(34) , et Modified SASSS (mSASSS) (35). Ce dernier score est plus sensible et moins sujet à la variabilité interobservateur(20) .

L'apport des radiographies dans le suivi du patient est très limité en raison de l'évolution lente des signes radiologiques. Celles-ci ne doivent pas être réalisées à une fréquence supérieure à une fois tous les 2 ans(36).

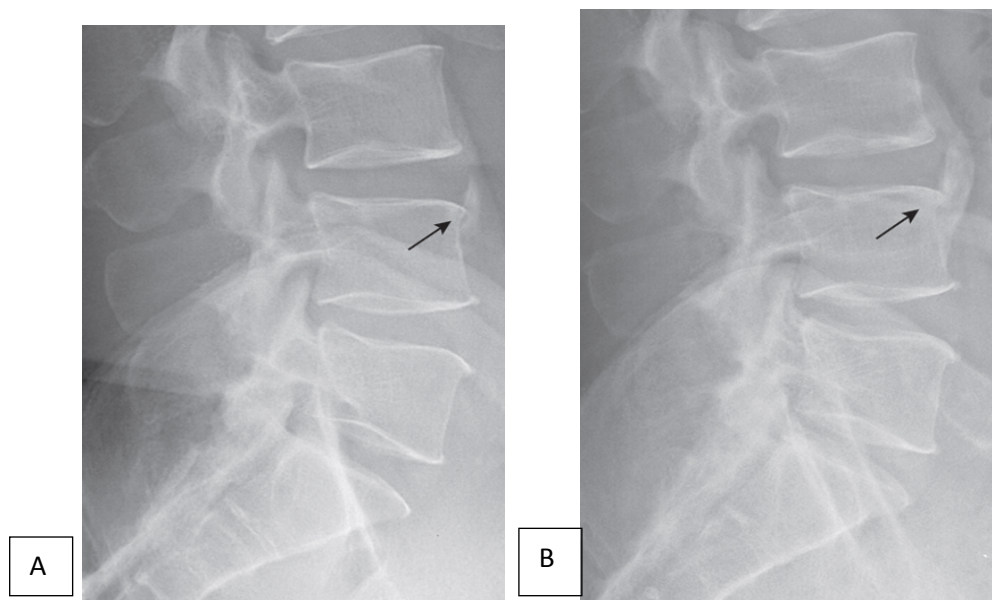


Figure 11 : syndesmophyte. Radiographies de profil du rachis lombaire à 5 ans d'intervalle (A, B). Développement d'un syndesmophyte (flèches) en avant de L3-L4.(5)

7.2.Échodoppler :

L'échodoppler permet l'étude des tendons et des enthèses. Le mode B peut mettre en évidence des altérations tendi-neuses (épaississement, modification de l'échostructure). Le mode Doppler énergie, très sensible, permet la recherche d'une hyper-vascularisation inflammatoire des enthèses (37).

7.3.Scanner :

Le scanner est particulièrement performant dans l'appréciation des lésions chroniques (érosions, densifications, constructions osseuses).

7.4.IRM :

L'IRM est incontournable pour la recherche d'une atteinte précoce. Elle montre les zones inflammatoires en hyper-signal T2, STIR (*short tau inversion recovery*) ou après injection, les zones anciennement inflammatoires, sièges de remaniements graisseux (hypersignal T1 et T2 s'effaçant après saturation de la graisse), enfin les zones encore plus anciennement atteintes, sièges de sclérose (hyposignal T1 et T2).

Ces différents aspects, inflammatoires et postinflammatoires peuvent coexister chez un même patient et sur un même site. L'IRM peut également montrer des synovites avec épanchement artriculaire en hypersignal T2.

L'œdème osseux sous-chondral constitue un élément capital pour affirmer le diagnostic, une enthésite isolée étant considérée comme insuffisante(38) . L'IRM a un rôle majeur dans le diagnostic initial de la maladie. L'IRM, par sa capacité à montrer des phénomènes inflammatoires, peut aider à la décision d'introduction ou de modification d'un traitement notamment par biomédicament (nouvelles recommandations de l'ASAS- European League Against Rheumatism (EULAR) (36) .

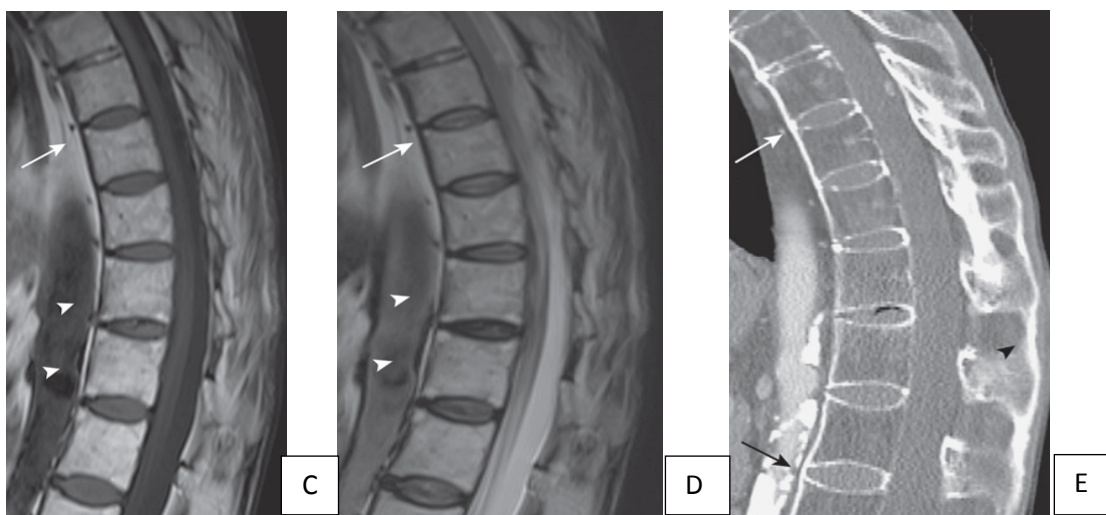


Figure 12 :IRM et scanner du rachis dorsal (C à E).

IRM, coupes sagittales T1 (C) et T2 (D). Signal graisseux des coins vertébraux (têtes de flèche) et syndesmophytes antérieurs en hyposignal (flèches).

Scanner, coupe sagittale (E), vertèbres déminéralisées de densité graisseuse. Ossification des ligaments interépineux (tête de flèche).

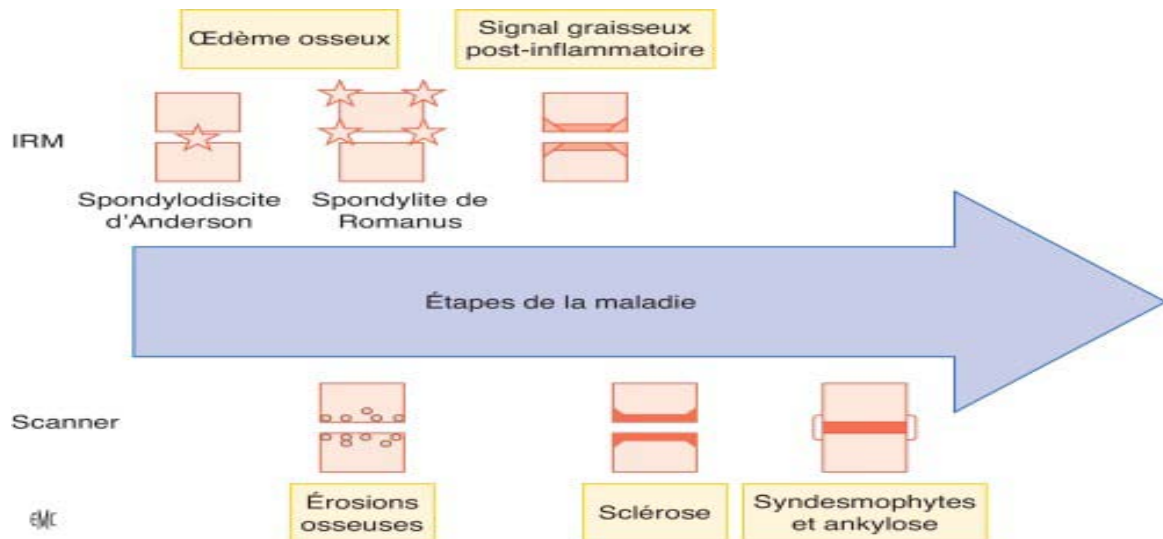


Figure 13 : Stades évolutifs de l'atteinte rachidienne au cours des spondyloarthrites.

AJR Am J Roentgenol 2008(15)

Un groupe de travail de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) a été réuni pour élaborer des recommandations fondées sur des preuves sur l'utilisation de l'imagerie musculo-squelettique dans la gestion clinique de la SpA, pour les rhumatologues, les radiologues et les médecins généralistes.(tableau III)

Tableau VI: Recommandations EULAR pour l'utilisation de l'imagerie le diagnostic et la prise en charge des spondyloarthrites en pratique clinique.(39) *Annals of the Rheumatic Diseases*

	<i>Recommandations</i>	SOR	LOE
1	<p style="text-align: center;"><i>SpA axial: diagnostic</i></p> <p>A. En général, la radiographie conventionnelle des articulations SI est recommandée comme la première méthode d'imagerie pour diagnostiquer une sacroiléite dans le cadre d'une SpA axiale. Dans certains cas, tels que les patients jeunes et ceux présentant une courte durée des symptômes, l'IRM des articulations SI serait une première méthode d'imagerie alternative.</p> <p>B. Si le diagnostic de SpA axiale ne peut pas être établi sur la base des caractéristiques cliniques et de la radiographie conventionnelle, et que la SpA axiale est toujours suspectée, l'IRM des articulations SI est recommandée. En IRM, les lésions inflammatoires actives (principalement l'œdème de la moelle osseuse) et les lésions structurelles (telles que l'érosion osseuse, la construction osseuse, la sclérose et l'infiltration graisseuse) doivent être prises en compte. L'IRM de la colonne vertébrale n'est généralement pas recommandée pour diagnostiquer la SpA axiale.</p> <p>C. Les modalités d'imagerie autres que la radiographie conventionnelle et l'IRM ne sont généralement pas recommandées dans le diagnostic de la SpA axiale *.</p>	9.5 (9.2–9.8)	III
2	<p style="text-align: center;"><i>SpA périphérique: diagnostic</i></p> <p>Lorsque l'on soupçonne une SpA périphérique, l'échographie ou l'IRM peuvent être utilisés pour détecter une enthésite périphérique, ce qui peut aider au diagnostic de SpA. En outre, l'échographie ou l'IRM pourraient être utilisés pour détecter l'arthrite périphérique, la ténosynovite et la bursite..</p>	9.4 (9.0–9.8)	III
3	<p style="text-align: center;"><i>SpA axial: monitoring de l'activité</i></p> <p>L'IRM des articulations SI et / ou de la colonne vertébrale peut être utilisée pour évaluer et surveiller l'activité de la maladie dans la SpA axiale, fournissant des informations supplémentaires en plus des évaluations cliniques et biologiques. La décision de répéter l'IRM dépend des circonstances cliniques. En général, les séquences STIR sont suffisantes pour détecter l'inflammation et l'utilisation du produit de contraste n'est pas nécessaire.</p>	9.2 (8.8–9.6)	Ib
4	<p style="text-align: center;"><i>SpA axial: monitoring des modifications structurels</i></p> <p>La radiographie conventionnelle des articulations SI et / ou de la colonne vertébrale peut être utilisée pour la surveillance à long terme des dommages structuraux, en particulier la formation osseuse, dans la SpA axiale. S'elle est effectuée, elle ne devrait pas être répétée plus que tous les deux ans. L'IRM peut fournir des informations supplémentaires.</p>	9.3 (8.8–9.8)	Ib

Tableau VI: Recommandations EULAR pour l'utilisation de l'imagerie le diagnostic et la prise en charge des spondyloarthrites en pratique clinique.(39) *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, no. 7 (July 1,2015)"suit"

	Recommandations	SOR	LOE
5	<p><i>SpA périphérique: monitoring de l'activité</i> L'échographie et l'IRM peuvent être utilisées pour surveiller l'activité de la maladie (en particulier la synovite et l'enthésite) dans la SpA périphérique, fournissant des informations supplémentaires en plus des évaluations cliniques et biologiques. La décision sur le moment de répéter l'échographie/IRM dépend des circonstances cliniques. En échographie, la Doppler couleur ou puissance à haute fréquence est suffisant pour détecter l'inflammation et l'utilisation du produit de contraste échographique n'est pas nécessaire.</p>	9.3 (8.9–9.7)	Ib
6	<p><i>SpA périphérique: monitoring des modifications structurels</i> En SpA périphérique, si la présentation clinique nécessite une surveillance des effets structuraux, une radiographie conventionnelle est recommandée. L'IRM et / ou l'échographie pourraient fournir des informations supplémentaires.</p>	8.9 (8.4–9.4)	III
7	<p><i>SpA axiale: pronostic / sévérité</i> Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante † (SpA axiale non radiographique), une radiographie conventionnelle initiale du rachis lombaire et cervical est recommandée pour détecter les syndesmophytes. L'IRM (lésions inflammatoires ou graisseuses des coins vertébraux) peut également être utilisée pour prédire le développement de nouveaux syndesmophytes radiographiques.</p>	9.0 (8.5–9.5)	Ib
8	<p><i>SpA axiale: prédiction de l'efficacité thérapeutique</i> Une activité inflammatoire IRM étendue (œdème de la moelle osseuse), en particulier dans la colonne vertébrale chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, pourrait être utilisée comme prédicteur d'une bonne réponse clinique au traitement anti-TNF-alpha dans la SpA axiale. Ainsi, l'IRM pourrait aider à la décision d'initier une thérapie anti-TNFalpha, en plus de l'examen clinique et de la CRP.</p>	8.9 (8.3–9.5)	Ib
9	<p><i>Fracture vertébrale</i> En cas de suspicion de fracture vertébrale en SpA axiale, la radiographie conventionnelle est la méthode d'imagerie initiale recommandée. Si la radiographie conventionnelle est négative, la TDM doit être effectuée. L'IRM est une méthode d'imagerie supplémentaire à la TDM, qui peut également fournir des informations sur les lésions des tissus mous.</p>	9.3 (8.9–9.7)	IV

Tableau VI: Recommandations EULAR pour l'utilisation de l'imagerie le diagnostic et la prise en charge des spondyloarthrites en pratique clinique.(39) *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, no. 7 (July 1,2015)"suit"

	<i>Recommandations</i>	SOR	LOE
10	<p style="text-align: center;"><i>Ostéoporose</i></p> <p>Chez les patients atteints de SpA axiale sans syndesmophytes dans le rachis lombaire à la radiographie conventionnelle, l'ostéoporose doit être évaluée par DXA de la hanche et du rachis. Chez les patients atteints de syndesmophytes au rachis lombaire sur la radiographie conventionnelle, l'ostéoporose doit être évaluée par la DXA de la hanche, complétée soit par la DXA de la colonne vertébrale en projection latérale, soit éventuellement par le QCT de la colonne vertébrale.</p>	9.4 (9.0–9.8)	III

*La tomодensitométrie peut fournir des informations supplémentaires sur les dommages structurels si la radiographie conventionnelle est négative et que l'IRM ne peut pas être réalisée. La scintigraphie et l'échographie ne sont pas recommandées pour le diagnostic de sacro-iliite dans le cadre d'une SpA axiale.

8. Stratégies thérapeutiques:

Les objectifs du traitement sont de lutter contre la douleur et la raideur, d'améliorer la qualité de vie des patients ; d'obtenir un impact positif de façon mesurable des symptômes, de l'inflammation et du retentissement fonctionnel ; de prévenir ou limiter les dommages structuraux en particulier dans les atteintes périphériques et les complications inhérentes à la maladie et/ou aux traitements.(40)

La prise en charge précoce et régulière des comorbidités ainsi que des manifestations extra-articulaires lors du suivi des patients SpA est essentiel pour optimiser le contrôle de la maladie et de son pronostic (41),(42). Une attention particulière doit être portée à certaines affections par le rhumatologue conjointement avec le spécialiste d'organe, on cite dans ce cadre : un suivi cardiovasculaire avec évaluation régulière des facteurs de risques doit être réalisé (43), un dépistage rigoureux des infections, une évaluation de risque fracturaire ostéoporotique avec contrôle densitométrique régulier (44) et un suivi ophtalmologique en cas d'uvéite associée (45).

Les recommandations Marocaines pour la prise en charge de la SpA comprennent des éléments pharmacologiques et interventions non pharmacologiques, tels que l'éducation, la physiothérapie/l'exercice, et l'arrêt du tabagisme(40)

Les AINS sont indiqués en première ligne de traitement pharmacologique pour les patients avec une SpA axiale symptomatique (en l'absence de contre-indication).(40)

Les AINS permettent habituellement un contrôle efficace des signes et symptômes articulaires de la maladie et entraînent une amélioration rapide des rachialgies inflammatoires et de la raideur. Leur effet n'est toutefois pas significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation (46); par contre, différents résultats plaident en faveur d'un potentiel effet structural axial des AINS (47).

Le traitement par biothérapies est indiqué pour la SpA active si le patient est intolérant aux AINS ou présentant une réponse inadéquate à 2 ou plusieurs AINS en respectant les doses thérapeutiques durant au moins 2 semaines.

Des traitements modulateurs sont actuellement utilisés, en particulier les anti-TNF α : Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept.

Le choix des thérapies biologiques peut être influencé par les comorbidités, la disponibilité, la réponse au traitement antérieur, la préférence du patient et autres facteurs.

L'instauration d'un traitement par anti-TNF α doit être proposée aux patients dont la maladie est active et résistante aux traitements conventionnels.

Une SpA active est définie par la présence d'au moins deux des éléments suivants: un indice d'activité BASDAI \geq 4/10 ou ASDAS \geq 2,1, une CRP élevée, ou la présence de lésions inflammatoires dans l'articulation SI et / ou au rachis à l'IRM.

Les biomédicaments anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge des formes sévères et réfractaires de SpA. Cependant, la réponse clinique à ces traitements est variable selon les individus, certains obtenant une rémission durable tandis que d'autres sont non-répondeurs ou présentent une perte d'efficacité secondaire.(48)

9. Recommandations de la société marocaine de rhumatologie SMR dans la prise en charge de la SPA :(36)

La prise en charge optimale doit combiner des traitements non médicamenteux et des traitements médicamenteux. Ces 2 types de traitements sont complémentaires et doivent être prescrits durant toute l'évolution de la maladie.

9.1.Prise en charge non pharmacologique :

- Education du patient
- Traitement physique : kinésithérapie avec balneothérapie et autoprogrammes adaptés à chaque patient (schémas ou photos annotés)
- Orthèses et corsets: nécessaires si les déformations s'aggravent malgré un traitement (médical et physique) bien suivi.

9.2.Prise en charge médico-psychologique :

- L'intervention de spécialistes (psychologue et/ou psychiatre) doit être discutée entre le rhumatologue et le patient.
- les modalités de prise en charge psychologique doivent être personnalisées : afin d'apporter au patient un soutien psychologique

9.3.Prise en charge pharmacologique:

a. Médicaments symptomatiques de première intention : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antalgiques

l'essai d'au moins trois molécules à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 semaines avant de conclure à une inefficacité des AINS [38]

Le choix de l'AINS est basé sur l'appréciation des risques cardiovasculaires, gastrointestinaux et rénaux : le naproxène si des facteurs de risque cardiovasculaire chez le patient ou un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase en cas de problème digestif. Chez les

patients à risque gastro-intestinal accru qui répondent bien à un AINS traditionnel, un gastroprotecteur ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être utilisé

Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles

Les injections locales de **corticoïdes** aux sites symptomatiques (articulations sacro-iliaques, articulations périphériques et enthèses) peuvent être envisagées.

La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, ni recommandée ni justifiée pour le traitement des manifestations axiales de la SpA en raison de ses nombreux et potentiellement sévères effets indésirables, et de l'absence de données suffisantes dans la littérature.

la corticothérapie générale, est possible en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable, mais doit être limitée à de courtes périodes et aux posologies minimales efficaces.

b. Médicaments de deuxième intention (traitements de fond conventionnels)

L'utilisation d'un traitement de fond est envisagée en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement de première intention que sont les AINS.

Les immuno-modulateurs (disease modifying antirheumatic drugs [DMARDs]) (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide) n'ont montré aucune efficacité pour traiter les formes axiales ou enthésitiques isolées.

Les DMARDs (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide) auraient certains bénéfices pour traiter les formes périphériques et extra-articulaires (rhumatisme psoriasique, uvéites, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI], etc.)

Le choix de la molécule sera adapté individuellement au profil du patient :du leflunomide ou du méthotrexate en cas d'atteinte cutanée psoriasique associée ou de la salazopyrine en cas d'uvéites récidivantes

c. Biothérapies

Les **anti-TNF α** sont efficaces dans la SpA axiale. L'instauration d'un traitement par anti-TNF α doit être proposée aux patients dont la maladie est active (figure) et résistante aux traitements conventionnels.

L'infliximab ; l'adalimumab et l'éta nercept; sont remboursés au Maroc mais pas encore le golimumab qui est maintenant disponible sur le marché.

Le choix du produit se fait en fonction de l'avis du patient, de ses comorbidités, de l'observance qu'il doit avoir vis-à-vis du traitement, mais surtout du rapport coût/efficacité

Le choix est guidé par les données de tolérances recueillies pour les quatre molécules : Par exemple, le risque de contracter une infection tuberculeuse semble réduit avec l'éta nercept contrairement aux deux autres molécules

En cas de MICI associée, l'infliximab et l'adalimumab sont plus adaptés.

La réponse thérapeutique aux traitements par antiTNF α sera évaluée après au moins 3 mois à l'aide de critères mesurables d'activité tels qu'une diminution de deux unités du BASDAI (échelle 0-10) ou une réduction relative de cet indice de 50% . La réponse ASDAS est définie par une diminution de 1,1 point pour une réponse clinique importante et d'au moins 2 points pour une amélioration majeure. La réponse au traitement peut également être évaluée selon les critères ASAS(annexe ?) .Ces critères peuvent également inclure la réduction de consommation d'AINS évaluée par le score ASAS AINS(annexe). Dans la SpA périphérique, une réponse clinique est définie par la réduction du nombre d'articulations gonflées et douloureuses de 30%, ainsi que la réponse EULAR évaluée par le DAS28.

En cas de rémission ou de faible activité maintenue au moins 3 à 6 mois sous anti-TNF α , la posologie du traitement pourrait être réduite ou espacée

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un agent anti-TNF α , la stratégie d'augmentation de la posologie pourrait être une option avant de faire une rotation vers un second anti-TNF α (switch)

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second agent anti-TNF α ou un agent biologique non anti-TNF (tel que le sécukinumab (anti IL17) ou l'ustékinumab (anti IL 12/23) peut être envisagée.

Les biosimilaires des anti-TNF ont les mêmes indications que le princeps en rhumatologie.

9.4.Moyens chirurgicaux

L'arthroplastie totale de hanche (ATH) peut être envisagée chez les patients avec douleur réfractaire, gêne fonctionnelle sévère et lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge.

La chirurgie rachidienne, par exemple l'ostéotomie, a fait l'objet de plusieurs séries de cas qui ont montré des résultats intéressants en termes d'amélioration fonctionnelle. Il s'agit cependant d'une chirurgie difficile, avec des risques spécifiques (intubation, complications vasculaires et neurologiques

<i>SpA axiale</i> Réponse AINS insuffisante + BASDAI \geq 4* ou ASDAS \geq 2,1*	<i>SpA périphérique articulaire</i> Réponse AINS insuffisante + \geq 1 DMARD NAG et NAD \geq 3**	<i>SpA périphérique enthésitique</i> Réponse AINS insuffisante et \pm infiltration + Signes objectifs d'inflammation Douleur \geq 5 (item 4 du BASDAI)
---	--	--

ET

Signes objectifs d'inflammation : synovites, CRP, imagerie

En leur absence : avis des experts avec prise en considération de l'existence et de l'évolutivité de manifestations extra-articulaires (uvéite, MICI, psoriasis), de l'évolution structurale et du retentissement

Figure 14 : Indications d'un traitement anti-TNF. (recommandations de la SMR)(40)

*Valeur plus basse en cas de prise quotidienne de dose maximale d'AINS et risque cardiovasculaire

** Nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique BASDAI, ASDAS, NAG, NAD, et CRP : constatés à 2 visites à un mois d'intervalle.

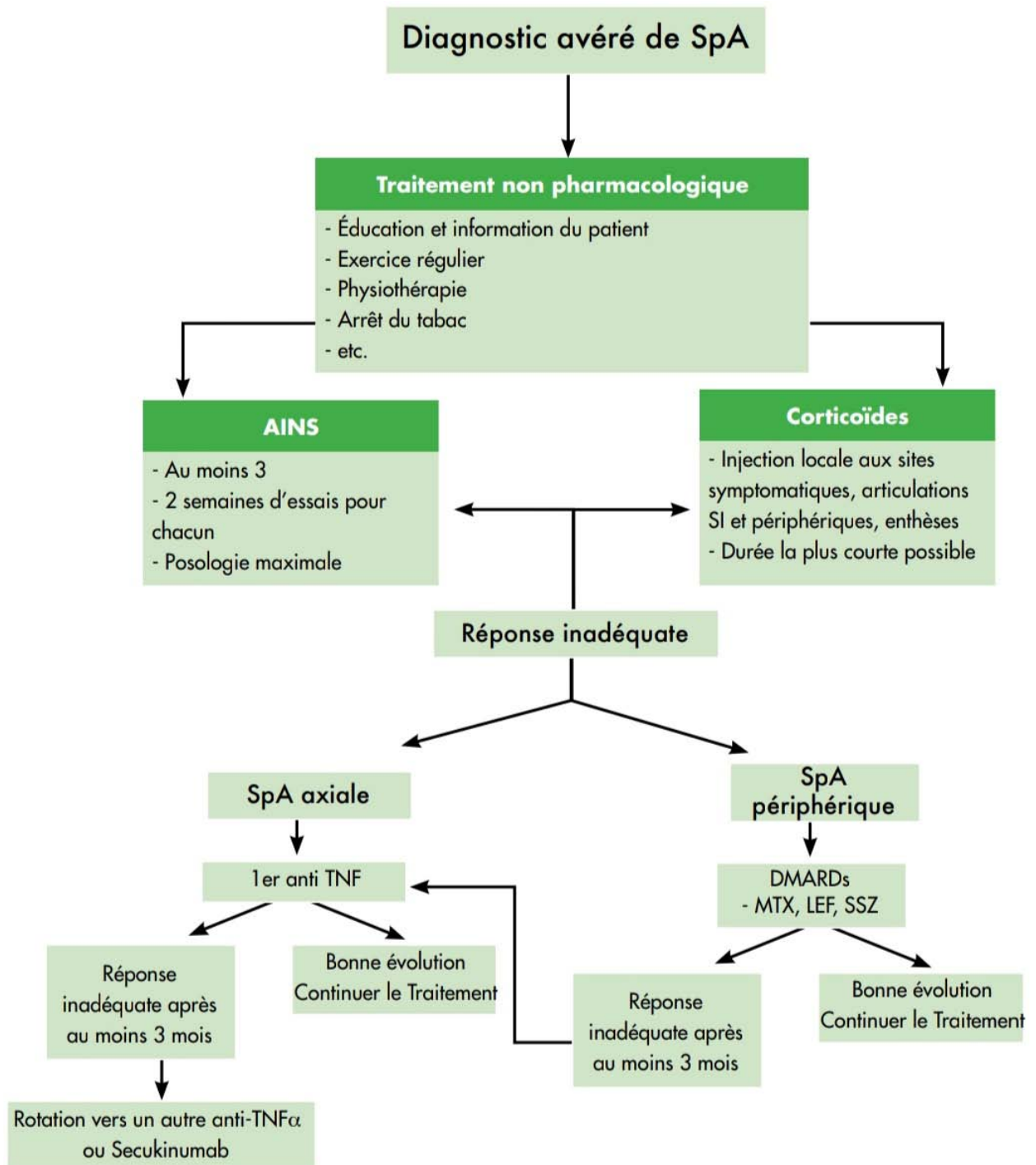


Figure 15 : Algorithme de traitement de la SpA pour la SMR.(40)

II. Les biothérapies :

1. Définition :

Actuellement, on réserve plus fréquemment en immuno-rhumatologie la terminologie de biothérapie pour l'utilisation de « biologiques » dérivés de molécules fabriquées par les processus de génie génétique.

La meilleure connaissance du mécanisme des maladies inflammatoires a permis la définition des cibles à viser.

À l'heure actuelle, l'utilisation quotidienne des traitements ciblés (ou biothérapies) se fait en direction de 5 cibles principales.

Tableau VI : Les cibles et traitements ciblés disponibles en rhumatologie.

<i>Cible</i>	<i>Type de traitement ciblé</i>	<i>Molécule</i>	<i>Principales indications</i>
TNF- α	AcM	Infliximab (Remicade [®])	PR, SpA, Crohn
	AcM	Adalimumab (Humira [®])	id
	AcM	Certolizumab (Cimzia [®])	id
	AcM	Golimumab (Simponi [®])	id
	Récepteur de type 2	Etanercept (Enbrel [®])	PR, SpA
IL-1 β	Antagoniste du récepteur à l'IL-1	Anakinra (Kineret [®])	PR, maladies auto-inflammatoires
IL-6	AcM anti-récepteur de l'IL-6	Tocilizumab (Roacterna [®])	PR
Costimulation	CD80 / CD86	Abatacept (Orencia [®])	PR
Cellule B	AcM anti-CD20	Rituximab (Mabthera [®])	PR

AcM : anticorps monoclonal ; PR : polyarthrite rhumatoïde

Les traitements ciblés autorisés dans les rhumatismes inflammatoires visent des acteurs extra-cellulaires (cytokines) ou membranaires (à la surface de lymphocytes), la cible la plus visée est aujourd'hui le TNF- α , grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) ou du récepteur p75 du TNF α (etanercept).

Le plus grand nombre de développements thérapeutiques correspondant à des traitements d'utilisation quotidienne a été obtenu avec les agents anti-TNF. Le TNF occupe une position importante dans de nombreuses maladies inflammatoires, aiguës et chroniques, et les développements les plus importants sont dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des SpA, de la maladie de Crohn, et du psoriasis.

Les médicaments biologiques ont été introduits dans la pratique clinique il y a près de 20 ans et sont maintenant de puissants moyens thérapeutiques des patients atteints d'arthrite immuno-inflammatoire chronique, telle que la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique (PsA) et la spondyloarthrite (SpA).

2. Nomenclature :

La nomenclature des protéines de fusion des récepteurs et des anticorps monoclonaux AcM suit les règles des dénominations communes internationales sélectionnées par l'Organisation mondiale de la santé.

Le suffixe « -cept » est utilisé pour identifier les molécules réceptrices (par exemple, l'étanercept [ETA]), tandis que « -mab » est utilisé pour identifier les AcM ; les anticorps d'origine entièrement humaine ont l'ajout de "-mu-" (par exemple, adalimumab [ADA]), tandis que ceux d'origine humaine et murine sont humanisés ("-zu-", par exemple, ixekizumab) ou chimériques ("-xi - », par exemple, infliximab) (49).

3. Les biothérapies dans le traitement des spondyloarthrites :

Le traitement pharmacologique initial pour les patients présentant une SpA symptomatique et une atteinte à prédominance axiale consiste en des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), avec un traitement par inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNFi) recommandé comme pratique standard pour les patients présentant une activité de maladie élevée persistante malgré le traitement par AINS.(50)

Cinq TNF sont indiqués chez les patients atteints de SA : adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab et infliximab. (figure 5).(51),(52)

Ils ont tous démontré une efficacité forte et similaire dans les essais cliniques dans la SpA active avec une amélioration substantielle des symptômes (réponse ASAS40 chez 40 à 50 % des patients ; amélioration de 50 % du BASDAI obtenue par 50 à 60 % des patients) ainsi qu'une nette réduction de l'inflammation active à l'IRM.(50)

Certains patients n'ont pas répondu à l'inhibition du TNF ou ont connu un échec secondaire, de ce fait, l'introduction des deux premiers inhibiteurs de l'IL-17 (secukinumab [SEC] et ixekizumab [IXE]) a étendu les options de traitement, et il en existe maintenant trois autres (bimekizumab, brodalumab et netakimab) à divers stades de développement clinique(53).

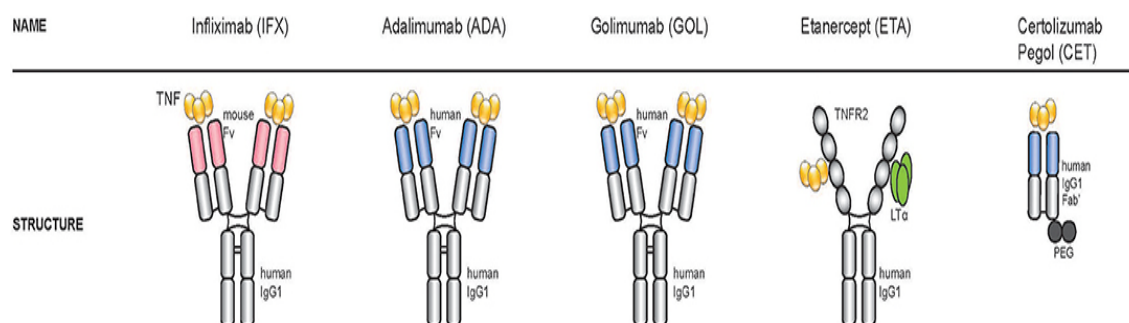


Figure 16. Structure des cinq inhibiteurs du TNF approuvés pour le traitement de la spondyloarthrite.

En partant de la gauche : trois inhibiteurs du TNF sont des anticorps monoclonaux IgG bivalents de pleine longueur (infliximab, adalimumab, golimumab), un est un récepteur soluble (étanercept) et un est un fragment Fab PEGylé d'un anticorps monoclonal (certolizumab).(54)

4. Mécanismes d'action des anti-TNF :

Le TNF (également connu sous le nom de TNF- α) est reconnu depuis longtemps comme cytokine pro-inflammatoire et maître d'orchestre des réponses immunitaires systémiques.(55)

Les processus pathologiques conduisant aux changements structurels des articulations observés dans la SpA peuvent être divisés en trois phases : (1) inflammation, (2) érosion osseuse

et (3) nouvelle formation osseuse, les voies effectrices dans chacune des trois phases peuvent être liées à la cytokine pro-inflammatoire TNF(16).

4.1.Inflammation :

Le rôle pathogène du TNF au stade de l'inflammation est soutenu par la réduction spectaculaire de la gravité de la maladie et des symptômes chez les patients atteints de SA traités avec des inhibiteurs du TNF.(56)

4.2.Érosion osseuse :

En présence de RANKL(récepteur-activateur du facteur nucléaire ligand kappa-B), le TNF améliore de manière synergique l'ostéoclastogenèse et ainsi favoriser l'érosion osseuse locale observée dans SpA.(57)

4.3.Néoformation osseuse :

La caractéristique principale de la SpA est la néoformation osseuse, qui implique d'abord les enthèses et progresse pour ponter les articulations, conduisant à une ankylose.

Le rôle du TNF dans la formation d'os nouveau n'est pas tout à fait clair, bien que les preuves indiquent que Le TNF peut avoir un effet mitigé sur l'ostéoblastogenèse.

Des découvertes récentes suggèrent que le TNF peut paradoxalement stimuler l'ostéoblastogenèse et contribuent ainsi à la formation osseuse pathologique vu dans la SpA. Les effets opposés du TNF sur l'ostéoblastogenèse semblent dépendre de la concentration, du temps de l'exposition, et l'état de différenciation des cellules médiatrices(58).

4.4.Actions des anti-TNF :

Le développement d'agents anti-TNF dans le début des années 2000 a radicalement changé la gestion des maladies inflammatoires telles que le SpA. Multiples essais cliniques ont démontré que les inhibiteurs du TNF sont extrêmement efficaces pour réduire l'activité de la maladie et les symptômes débilissants chez les patients atteints de SpA.(59)

Ces anticorps monoclonaux permettent de neutraliser le TNF α soit en le neutralisant directement (c'est le cas des anticorps monoclonaux), soit en mimant sa cible : le récepteur TNFR II (c'est le cas de l'Etanercept).(59)

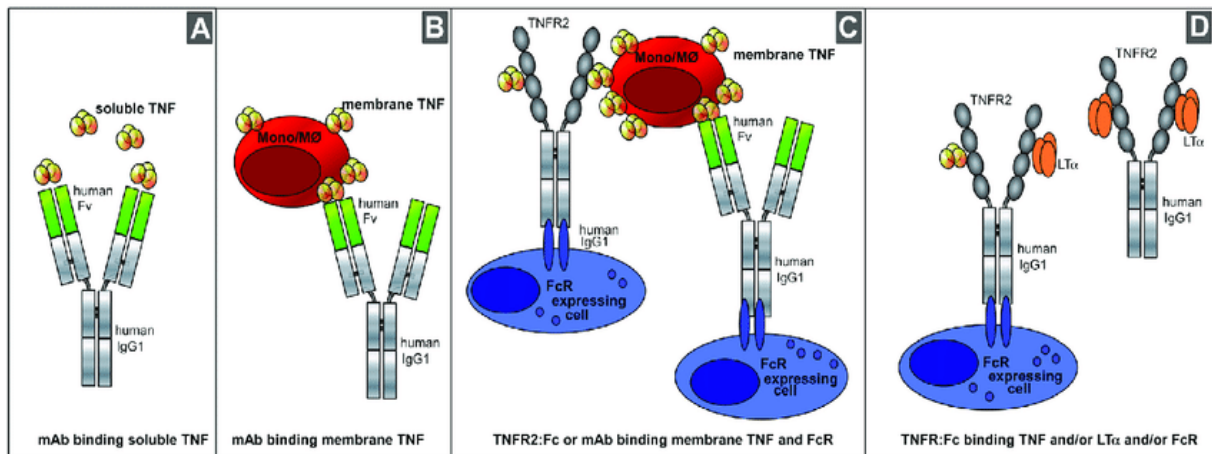


Figure 17 : Mécanismes d'action des agents biologiques anti-TNF :(60) (Cytokine & Growth Factor Reviews 2014)

Les produits biologiques anti-TNF se lient au TNF soluble et le neutralisent (*panneau A*) ainsi que le TNF membranaire (*panneau B*). Ils se lient également avec les cellules exprimant FcR, éventuellement avec un engagement simultané avec les cellules exprimant le TNF (*panneau C*). De plus, les réactifs à base de TNFR peuvent également lier et neutraliser les formes solubles ou se lier à la membrane des cytokines LT α (*panneau D*).

III. Les effets paradoxaux de la biothérapie :

1. Définition :

Nous définissons un effet indésirable médicamenteux comme une réaction sensiblement nocive ou désagréable, résultant d'une intervention liée à l'utilisation d'un médicament, qui prédit le danger d'une administration future et justifie la prévention ou traitement spécifique, ou modification du schéma posologique, ou retrait du produit.(3)

Les réactions paradoxales pendant le traitement avec un produit biologique peut être défini comme l'apparition ou l'exacerbation d'un état pathologique qui répond habituellement à cette classe de médicament tout en traitant un patient pour une autre condition(61)

Les réactions paradoxales ont d'abord été décrites comme rapports de cas isolés ou séries de cas chez des patients traités par anti- TNF α , en premier dans les maladies rhumatismales, plus tard dans le psoriasis et les maladies inflammatoire chroniques de l'intestin.(62)

Les exemples typiques sont l'apparition d'un psoriasis (de novo) pendant le traitement par les anti-TNF- α pour une autre maladie telle que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, ou l'aggravation du psoriasis pendant le traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique avec un agent anti-TNF α (habituellement avec un changement de morphologie, par exemple, palmoplantaire pustuleux ou psoriasis inversé chez un patient avec psoriasis en plaques).

Certaines réactions paradoxales sont des manifestations systémiques de la maladie (par exemple, l'apparition d'uvéite au cours d'un traitement anti-TNF α pour spondylarthrite ankylosante ou pyoderma gangrenosum chez les patients atteints de la maladie de Crohn). Dans ces cas, il peut être difficile d'exclure une perte de réponse due à une diminution des taux sériques et/ou le développement d'anticorps anti-médicaments, mais paradoxalement la maladie qui a conduit à la prescription du produit biologique reste généralement sous contrôle (même s'il peut y avoir un changement dans la morphologie ou le phénotype, comme dans le psoriasis ou rhumatisme psoriasique).(62)

La pathogénèse des réactions paradoxales n'est bien élucidée. En général, les effets paradoxaux sont décrits comme des événements isolés et ils sont principalement rapportés avec les agents anti-TNF- α . Cela peut s'expliquer par l'utilisation à long terme d'agents anti-TNF- α par rapport aux médicaments biologiques introduits plus récemment. Certains effets paradoxaux tels que l'uvéite, la MC ou la sarcoïdose surviennent plus fréquemment avec le récepteur soluble du TNF- α (à savoir l'étanercept) par rapport aux anticorps monoclonaux,

suggérant l'implication des propriétés immunologiques différentielles de ces deux classes d'agents anti-TNF- α . Inversement, l'éta nercept est utilisé depuis plus de 15 ans, alors que les anticorps monoclonaux anti-TNF- α disponibles plus récemment.

L'affection préexistante qui nécessite une inhibition du TNF- α est en général bien contrôlée, ce qui indique que l'agent anti-TNF- α est administré à une dose ou un intervalle adéquat. Cependant, certains effets paradoxaux correspondent à des affections qui nécessitent habituellement un schéma posologique élevé par rapport à la dose standard administrée pour les maladies rhumatismales inflammatoires.

Par exemple, le traitement par adalimumab dans la MC et/ou l'HS nécessite une dose de charge à l'initiation. Ceci pourrait potentiellement expliquer certains effets paradoxaux observés avec les anti-TNF- α à dose standard. L'hypothèse d'un déséquilibre du milieu cytokinique est avancée pour la plupart des effets paradoxaux, notamment pour le psoriasis, ainsi qu'une évolution vers un profil cytokinique Th1 ou une production non contrôlée d'IFN- α .

2. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments :

Comme la quasi-totalité des symptômes et syndromes rencontrés dans notre pratique est susceptible de ressortir à une origine médicamenteuse, l'hypothèse iatrogène doit entrer de principe dans la discussion étiologique de tout événement morbide apparu au cours ou au décours d'un traitement(63) . Le cas échéant, il faut se demander s'il existe ou non un lien de causalité entre les plaintes rapportées ou les lésions observées, d'une part, et les médicaments pris par le patient, d'autre part. La question qui se pose est en somme de savoir s'il s'agit d'un accident thérapeutique (effet indésirable) ou d'un épisode fortuit (événement intercurrent) (63).

La réponse est d'importance puisque la première éventualité implique une modification du traitement, voire l'éviction définitive de l'agent responsable, contrairement à la seconde. Diverses méthodes ont été proposées pour aider le médecin dans cette démarche, appelée imputabilité (64).

Les méthodes d'imputabilité utilisent des critères communs qui sont de trois ordres : chronologiques, sémiologiques et bibliographiques.

2.1. Critères chronologiques :

Ils prennent d'abord en compte le délai de survenue de l'événement après l'instauration du traitement. Ainsi, la découverte d'un lymphome dans les jours suivant la mise en route d'un anti-TNF innocente la biothérapie alors qu'une urticaire rendrait ce même produit suspect.

La régression des troubles à l'arrêt du médicament – ou la simple diminution de sa posologie – constitue aussi un argument en faveur du rôle du médicament.

Cette information perd toutefois son intérêt si l'on a fait usage d'un traitement symptomatique (ex : antihistaminique pour une éruption cutanée) ou si la lésion est irréversible (ex : rupture tendineuse).

Enfin, une réintroduction « positive » (récidive de l'événement ou déclenchement d'un phénomène analogue) est très évocatrice d'une relation causale, mais elle risque d'induire une réaction plus sévère que la manifestation initiale, en particulier quand celle-ci est de nature immuno-allergique(65) .

Aussi une réadministration volontaire n'est-elle éthiquement justifiée que si le produit incriminé se révèle indispensable (65). Au reste, une réintroduction « négative » ne dispense pas le médicament, le contexte ayant pu changer dans l'intervalle (4).

2.2. Critères sémiologiques :

Ils consistent à envisager l'ensemble des circonstances étiologiques capables de provoquer, en tout ou en partie, l'événement considéré. Cela amène le clinicien à vérifier que les propriétés pharmacologiques, principales ou accessoires, du médicament ou ses caractéristiques chimiques soient en mesure d'expliquer l'apparition de l'événement et à chercher des facteurs validés (terrain physiopathologique, interaction médicamenteuse) qui favorisent sa survenue.

On dispose parfois d'un examen complémentaire venant renforcer la suspicion, tel un INR supérieur à 5 chez un malade victime d'une hémorragie sous anti-vitamine K.

Avant de conclure à une origine exclusivement médicamenteuse, il est néanmoins nécessaire d'écartier les autres étiologies potentielles – ce qui tient habituellement de la gageure, la plupart des états pathologiques relevant de causes multiples, volontiers intriquées. C'est le cas d'une ostéoporose qui se serait développé lors d'une corticothérapie prolongée chez une femme ménopausée atteinte de polyarthrite rhumatoïde.

2.3.Critères bibliographiques :

Le fait que l'événement a été signalé antérieurement ou qu'il a été décrit avec une substance de la même classe, est un élément à charge supplémentaire, notamment quand la complication est « inattendue », sans rapport a priori avec le profil pharmacologique de la molécule.

Il convient donc de consulter systématiquement le dictionnaire Vidal® : un effet indésirable est qualifié de « notoire » quand il figure dans la monographie de la spécialité.

Sinon, on s'assure qu'un accident semblable n'a pas été rapporté dans la littérature médicale ou, à défaut, notifié aux centres de pharmacovigilance.

Rappelons que les publications d'observations anecdotiques, bien qu'ayant exceptionnellement valeur de preuve, ont le mérite d'attirer l'attention sur des dangers encore ignorés des médicaments et, à ce titre, elles motivent bon nombre de révisions et de retraits d'autorisation de mise sur le marché (66),(67).

2.4.Méthodes d'imputabilité :

Les méthodes d'imputabilité visent à évaluer la probabilité qu'un ou plusieurs médicaments soient incriminés dans la survenue d'un événement pathologique (64).

On oppose classiquement les méthodes d'analyse globale, dont celle proposée par l'OMS est l'archétype (TableauVII), aux méthodes algorithmiques, auxquelles s'apparentent la méthode française (68) (Tableau VIII) ou celle de Naranjo et al. (69) (Tableau IX), très usitée par les auteurs anglosaxons.

En combinant de manière variable les paramètres précités, elles aboutissent à une estimation qualitative ou à un score qui correspondent grossièrement à cinq catégories de relation causale : exclue ou improbable, douteuse, possible ou plausible, probable ou vraisemblable, très évocatrice ou certaine.

Soulignons toutefois que le score d'imputabilité se réfère uniquement aux données cliniques (« imputabilité intrinsèque ») dans la méthode française – qui réserve une cotation séparée aux sources bibliographiques (imputabilité extrinsèque)(68) .

Ces méthodes ont pour avantage leur sensibilité parce qu'en dehors d'une incompatibilité chronologique et/ou sémiologique, elles ne réfutent jamais l'hypothèse iatrogène(70) .

Les méthodes d'imputabilité sont une aide au diagnostic et à la prise de décision en pratique quotidienne. Bien qu'elles laissent une grande part d'incertitude dans la majorité des cas, elles donnent une indication sur l'opportunité d'interrompre un traitement. Et chez les patients polymédicamentés, elles guident notre choix sur le produit à arrêter en première intention.

Tableau VII : Catégories d'imputabilité selon le Centre collaborateur d'Uppsala (Suède) de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale(63)

Imputabilité	Critères requis
Certaine	<p>Événement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique</p> <p>Évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament</p> <p>Entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant</p>
Probable	<p>Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique</p> <p>Évolution cliniquement pertinente après l'arrêt du médicament</p>
Possible	<p>Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament</p> <p>Autres explications (maladie, autre médicament) possibles</p> <p>Évolution après l'arrêt du médicament, incertaine, voire inconnue</p>
Improbable	<p>Événement survenu dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible</p> <p>D'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles</p>
Conditionnelle/inclassée	<p>Événement déclaré comme effet indésirable</p> <p>Données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité</p>
Non évaluable/inclassable	<p>Effet indésirable potentiel</p> <p>Impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier</p>

Tableau VIII : Imputabilité intrinsèque selon la méthode française(68)

Critères chronologiques	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible		Incompatible	
Évolution après l'arrêt du médicament							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
	R	I	N	R	I	N	
Critères sémiologiques	Sémiologie clinique ou paraclinique						
	Évocatrice du rôle du médicament				Autres éventualités		
Explication non médicamenteuse							
Absente (bilan approprié)	S3	S3	S1	S3			S2
Possible (présente ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3			S1
	P	A	N	P			A
Score d'imputabilité intrinsèque	Sémiologie						
		S1		S2		S3	
Chronologie							
C0		I0		I0		I0	
C1		I1		I1		I2	
C2		I1		I2		I3	
C3		I3		I3		I4	

Réadministration du médicament : R : récurrence de l'événement ; I : incertaine (pas de réintroduction ou réaction non évaluable) ; N: réintroduction sans récurrence

C : chronologie, vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou excluant le rôle du médicament (C0)

Examen complémentaire en faveur du rôle causal du médicament : P : examen complémentaire confirmatif ; A: examen complémentaire non effectué ou non disponible ;

N: examen complémentaire négatif

S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1)

I : imputabilité intrinsèque, très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), exclue (I0)

Tableau IX : Évaluation de l'imputabilité selon Naranjo et al.(69)

Questions	Oui	Non	Incertain
Effet indésirable avéré pour le médicament suspect ?	+1	0	0
Événement apparu après l'introduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Amélioration après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique ?	+1	0	0
Récidive après la réintroduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Autres causes potentielles ?	-1	+2	0
Récidive après l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0
Médicament suspect décelé dans le sang (ou autre milieu) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
Gravité de l'événement fonction de la posologie du médicament ?	+1	0	0
Réaction analogue après une exposition antérieure au même médicament ou un médicament apparenté ?	+1	0	0
Événement avéré (preuve objective) ?	+1	0	0

Imputabilité : certaine (score≥9) ; probable (score : 5 à 8) ; possible (score : 1 à 4) ou douteuse (score≤0).

3. Bilans pré-thérapeutiques :(71)

Les biothérapies ont révolutionnés la prise en charge des SpA, cependant leur utilisation n'est pas dénuée de complications, ce qui impose la réalisation de bilans pré-thérapeutiques recherchant des contre-indications absolues ou relatives.

3.1. Les examens complémentaires à demander en première intention :

Des bilans biologiques et radiologiques sont demandés systématiquement, à savoir, un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur), un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et le typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab) ; le dépistage d'anomalies des immunoglobulines dont les gammopathies dites "de signification indéterminée", une sérologie de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti- HBs, anticorps anti-Hbc) et de l'hépatite C (inférieure à cinq ans, sauf si situation particulière dans l'intervalle). Il faut parfois, en fonction de ces résultats de dépistage, prescrire un dosage ARN ou de l'ADN circulant, une

sérologie HIV avec l'accord du patient, une radiographie du thorax, une intradermoréaction à la tuberculine 5 unités (de type Tubertest), complétée et/ou remplacée dans l'avenir (déjà pour de nombreuses équipes hospitalières) par les IGRA (Quantiféron ou T-Spot. TB), un bilan lipidique initial paraît logique, plus particulièrement en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), et des anticorps anti-nucléaires et, si positifs, des anticorps anti-ADN natifs (à l'initiation d'un anti-TNF-alpha).

3.2. Les examens complémentaires à discuter en seconde intention :

En fonction de la clinique, on appliquera les recommandations nationales de bonne pratique de dépistage des néoplasies : un dépistage du cancer colorectal : on discutera l'hémocult (tout particulièrement après 50 ans et chez les patients prédisposés), un dépistage individuel du cancer de la prostate, un dépistage des cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal si inférieur à trois ans) et mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de susceptibilité individuelle, un bilan ORL qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme associé ou de métier à risque (menuisier par exemple), un bilan pulmonaire qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et/ou d'exposition professionnelle, mais qui est nécessaire en cas de pathologie pulmonaire connue (EFR, DLCO, TDM thoracique, expertise pneumologique). Dépistage du tabagisme et proposition d'une consultation de sevrage, un examen dermatologique paraît justifié s'il existe des facteurs de risque (phototype clair, antécédent de PUVAthérapie, professions exposées : ouvriers agricoles, maçons)...

En fonction de la clinique, la recherche de foyers infectieux est nécessaire par un examen bucco-dentaire, complété éventuellement de soins après un panoramique si le stomatologiste ou le dentiste le juge nécessaire ; un interrogatoire sur les risques infectieux ORL et pneumologiques, voire une expertise spécialisée, tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme ; une bandelette urinaire initiale, complétée éventuellement d'un ECBU, peut se révéler utile ; et la recherche d'un antécédent de diverticulose ou de diverticulite (tout particulièrement si choix du tocilizumab) ;

En fonction de la clinique (interrogatoire et auscultation) et si le rhumatologue le juge nécessaire, un bilan cardiologique (ECG, échographie cardiaque transthoracique) peut être discuté.

4. Les principaux effets paradoxaux chez les patients ayant une SpA sous anti-TNF α :

4.1.Psoriasis :

L'un des effets paradoxaux cutanés les plus fréquemment décrits est le psoriasis.

Le psoriasis paradoxal a été signalé pour la première fois dans une étude systématique d'une cohorte de 107 patients suivis pour SpA traités par infliximab, parmi lesquels 3 patients ont développé une pustulose palmoplantaire(72). Le premier cas de lésions psoriasiformes induites par l'infliximab a été décrit chez un patient atteint de la maladie de Crohn en 2004(73).

Le registre British Society for Rheumatology Biologics Registry a notifié le développement de psoriasis d'apparition récente chez 25 parmi 9 826 patients traités par des agents anti-TNF α pendant une période de 6,5 ans, alors qu'aucun cas n'a été rapporté dans une comparaison avec un groupe de 2 880 patients non traités par produits biologiques(74).

En 2008, Wollina et al. (75) ont rapporté 6 nouveaux cas et ont examiné 120 cas précédemment publiés avec plusieurs diagnostics primaires. Le Psoriasis (sauf de type pustuleux palmoplantaire) était l'effet indésirable le plus fréquent pendant le traitement par anti-TNF α (n = 73), suivi du psoriasis pustuleux palmoplantaire (n = 37) et le psoriasis unguéal (n = 6), parfois combinés chez un même patient.

En 2009 Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al, ont mené une étude comparant un groupe de 9826 patients traités par anti-TNF et un autre groupe de 2880 patients traités par DMARD atteints de PR sévère du British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Les patients sous adalimumab avait un risque significativement accru de psoriasis par rapport à l'étaanercept (rapport de taux d'incidence (TRI) 4,6 (1,7 à 12,1)) et par rapport à l'infliximab (IRR 3,5 (1,3 à 9.3)).(74)

En 2010, Collamer et Battafarano (76) ont publié une revue systématique incluant 207 patients. Parmi ceux-ci, 43 % ont été suivis pour arthrite rhumatoïde, 26% pour SpA, et 20 % pour une MII. Cinquante-neuf pour cent 59% étaient traités par Infliximab, 22% par l'Adalimumab et 19 % par l'Etanercept. La morphologie des lésions incluait le psoriasis pustuleux dans 56 %, le psoriasis en plaques dans 50 % et les lésions en gouttes dans 12 % ; 15 % des patients ont présenté des lésions polymorphes.

Le psoriasis paradoxal a été observé chez les hommes et les femmes, sans effet d'âge. La plupart des patients n'ont aucun antécédent personnel ni familial de psoriasis.

Deux hypothèses principales ont été avancées pour l'immunopathogénèse des lésions cutanées psoriasiformes :

le psoriasis classique est initié par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) cutanées, qui sont normalement régulées négativement par le TNF- α .(77) Ces pDC produisent des interférons de type 1 (IFN) qui induisent la réponse auto-immune en favorisant l'activation et la maturation des cellules dendritiques conventionnelles stimulant les cellules T CD8 β qui, à leur tour, migrent dans l'épiderme et favorisent la croissance des lésions psoriasiques.(78)En conséquence, une théorie concernant le mécanisme du psoriasis induit par les inhibiteurs du TNF- α fait l'hypothèse que le blocage du TNF- α permet une augmentation incontrôlée de la production d'IFN de type 1 par les pDC, ce qui peut induire et/ou aggraver des lésions psoriasiformes.(76)

L'autre hypothèse comprend l'augmentation du nombre de Th-1 sécrétant IFN- γ et des cellules T helper 17 (Th17) sécrétant IL-17-/IL-22-, similaires au psoriasis vulgaire, résultant de l'inhibition du TNF α . IL-22 va ainsi agir sur les kératinocytes et créer un effet pro-inflammatoire (79).

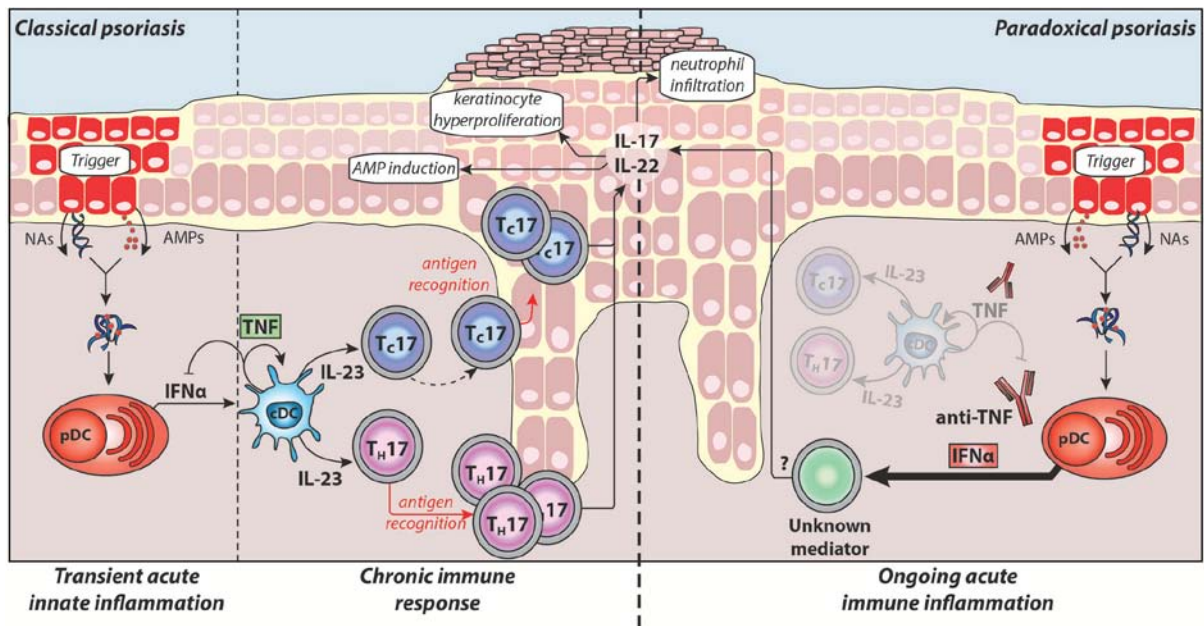


Figure 18 :Pathogénèse du psoriasis en plaques classique et du psoriasis paradoxal.(80)

Frontiers in Immunology 9 (2018):

Les Peptides antimicrobiens Antimicrobial peptides (AMPs), qui sont produits par les kératinocytes sur la peau suite à une blessure ou libérés par les neutrophiles, forment des complexes avec les acides nucléiques (NA) libérés par les cellules mortes.

Ces complexes activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) pour produire de grandes quantités d'IFN α pendant la phase aiguë/précoce de la pathogénèse du psoriasis.

L'IFN α active les cellules dendritiques conventionnelles (cDC), qui à leur tour produisent le TNF et IL-23. Le TNF induit la maturation des cDC et des pDC, qui perdent leur capacité à produire de l'IFN α . Ainsi, dans le psoriasis classique, la production précoce d'IFN α est relayée par le TNF qui contrôle et limite la production d'IFN α par les pDC via une boucle de rétrocontrôle négatif (par induction de la maturation des pDC).

Par la suite, IL-23 et d'autres cytokines pro-inflammatoires produites par les cDC entraînent l'activation de cellules T potentiellement auto-réactives, qui prolifèrent et, en particulier les cellules CD8+ TC, migrent dans l'épiderme.

Lors de la reconnaissance de l'antigène, ils produisent les cytokines TH17 IL-17 et IL-22 qui induisent une hyperprolifération des kératinocytes, attirent les neutrophiles vers la peau et

régulent positivement la production d'AMP en fournissant une boucle de rétrocontrôle positif aboutissant finalement au phénotype psoriasique (phase chronique/tardive).

Normalement, au cours d'un traitement anti-TNF, l'absence de TNF et par conséquent de cytokines en aval supprime les cellules T pathogènes, soulageant ainsi le psoriasis classique.

Cependant, chez les patients développant le psoriasis paradoxal, le blocage du TNF inhibe la maturation des pDC et conduit à une production soutenue d'IFN α . De plus, comme les cDC ne peuvent pas mûrir en l'absence de TNF, le psoriasis paradoxal ne parvient pas à déclencher une réponse auto-immune à médiation par les cellules T. Ainsi, le psoriasis paradoxal reste dans une inflammation immunitaire aiguë induite par l'IFN α indépendante des cellules T. Le mécanisme pathogène exact en aval des lésions cutanées du psoriasis paradoxal induites par l'IFN α reste à élucider.

Tableau X : Psoriasis classique vs paradoxal – différences, similitudes et stratégies de traitement.(80)

Caractéristiques	Psoriasis classique	Psoriasis paradoxal
<i>Présentation clinico-phénotypique</i>	Plaques érythémateuses bien délimitées recouvertes d'écailles blanc argenté.	Présence de différents modèles psoriasiques, y compris des formes de type plaque, en gouttes, pustuleuses ainsi qu'une présentation eczématiforme. Zones palmoplantaires touchées plus souvent. Alopécie non cicatricielle régulièrement constatée.
<i>Aspect histopathologique</i>	Histologie psoriasique caractéristique : hyperplasie épidermique (acanthose), papillomatose, hyper-/parakératose, infiltrats de cellules immunitaires dermiques et épidermiques.	Trois modèles différents : - modèle psoriasique classique - motif eczématiforme avec spongiose - modèle lichénoïde avec dermatite d'interface souvent tous ces modèles sont présents simultanément à des degrés variables.
<i>Récurrence</i>	Rechute.	Non récurrent (à l'arrêt des anti-TNF).
<i>Associations génétiques</i>	Nombreux sont connus (et établis) : HLA-Cw6, IL12B, IL23A, IL23R et divers composants le long de la signalisation des interférons de type I, de la signalisation NF-KB et d'autres voies de signalisation.	Peu proposés : IL23R (un allèle protecteur vis-à-vis du psoriasis classique), et FBXL19, CTLA4, SCL12A8, TAPI qui ont un rôle incertain dans le psoriasis paradoxal et dont l'évolution de l'allèle est indéterminée.
<i>Rôle du TNF</i>	Piloté par TNF.	Induit par le blocage du TNF.
<i>Rôle de l'immunité adaptative</i>	médié par les lymphocytes T. Cellules TH/TC17 intraépidermiques et dermiques (auto-immunes) présentes dans toutes les lésions cutanées.	Indépendant des lymphocytes T. Nombre significativement réduit de cellules CD8+ TC intraépidermiques par rapport au psoriasis classique.

Tableau X : Psoriasis classique vs paradoxal – différences, similitudes et stratégies de traitement.(80)"suit"

Caractéristiques	Psoriasis classique	Psoriasis paradoxal
<i>Rôle de l'immunité innée</i>	Conduite transitoirement par l'IFN de type I dérivé de pDC au cours de la phase précoce du développement du psoriasis. Les cDC matures et les neutrophiles sont présents en grand nombre dans les lésions cutanées de la phase chronique/tardive du psoriasis classique.	Medié par un IFN de type I constant produit par des pDC non matures. Des cellules dendritiques immatures et des neutrophiles sont souvent présents dans les lésions. Rôle des autres types cellulaires non connu (en particulier dans la médiation du phénotype psoriasique).
<i>Mécanisme pathogène</i>	Inflammation chronique (auto-immune) médiée par TH/TC17	Inflammation ininterrompue et continue induite par l'IFN de type I, absence d'auto-immunité des lymphocytes T.
<i>Stratégies thérapeutiques</i>	<p>–ciblage TNF très efficace</p> <p>Diverses autres stratégies de traitement validées :</p> <p>–ciblage de l'IL-12/IL-23 très efficace</p> <p>–ciblage de l'IL-23 très efficace</p> <p>–ciblant l'IL-17A et son récepteur très efficace</p> <p>–le ciblage de l'interféron de type I est inefficace dans le psoriasis chronique classique établi en plaques.</p>	<p>–passer à une autre classe de produits biologiques (autres que les anti-TNF) souvent nécessaire dans les cas graves de psoriasis paradoxal</p> <p>En l'absence de connaissances détaillées sur les voies pathogènes, proposition de :</p> <p>–utilisation d'anti-IL12/IL23 (réussi dans les rapports de cas)</p> <p>–efficacité inconnue des produits biologiques spécifiques à l'IL-23</p> <p>–efficacité inconnue du ciblage de l'IL-17A et de son récepteur</p> <p>–ciblage des interférons de type I et/ou des pDC potentiellement efficaces</p>

4.2.L'Hidradénite suppurative :

L'hidradénite suppurée (HS) est une affection cutanée chronique douloureuse caractérisée par des nodules inflammatoires et abcès récurrents, la formation de tractus sinusal et de fistule, écoulement purulent et cicatrisation impliquant les régions intertrigineuses riches en glandes apocrines.(81) L'adalimumab a récemment été approuvé comme nouvelle indication dans le traitement des HS modérées à sévères chez les patients qui ne répondent pas aux médicaments conventionnels.(82) Il existe un nombre limité de rapports de cas d'apparition d'HS chez des patients recevant un traitement par agent biologique(83),(84) . Une étude rétrospective a rapporté une grande série de nouveaux cas présentant une HS sous agents biologiques. Vingt-cinq cas de patients ont été décrits qui ont reçu principalement des agents anti-TNF- α , dont l'adalimumab. Les maladies sous-jacentes étaient maladie inflammatoire chronique, Maladie de Crohn ou psoriasis. Une résolution complète de l'HS a été observée après l'arrêt du traitement ou un passage à un autre agent biologique.

La réadministration du médicament en cause a entraîné une rechute d'HS chez un nombre limité de patients.(85)

4.3.Maladie de Crohn et autres MII :

Une étude menée, sur une période de 2 ans, par Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, et al. (86) a rapporté 16 cas de MII survenus après l'initiation d'un agent anti-TNF- α pour rhumatisme inflammatoire. Cette série incluait principalement des patients d'une SpA. Le type de MII observée sous traitement anti-TNF- α était la Maladie de crohn dans 94 %, tandis que la Colite Ulcéreuse était peu fréquente (6 %).

La plupart des patients recevait de l'éta nercept lors de l'apparition des symptômes intestinaux (87,5 %). Le rhumatisme inflammatoire sous-jacent était généralement bien contrôlé par l'agent anti-TNF- α administré à une dose appropriée. Tous les cas de patients signalés ont eu une évolution intestinale favorable après l'arrêt de l'agent anti-TNF- α ou après passage à un médicament qui est un anticorps monoclonal.

Des cas de rectocolite hémorragique paradoxale ont été rapportés pendant le traitement du psoriasis par l'adalimumab, et a été résolu en passant à l'ustékinumab(87)

4.4.Uvéites :

Des études randomisées et des essais contrôlés chez des patients atteints de SpA indiquent que les agents anti-TNF- α peuvent réduire la fréquence des uvéites.(88),(89) Les résultats étaient plus importants avec l'infliximab ou adalimumab, par rapport à l'éta nercept(90).

D'autre part, des rapports anecdotiques ont suggéré qu'une uvéite peut survenir au cours d'un traitement anti-TNF- α (91). L'effet des anti-TNF- α sur de nouvelles poussées d'uvéite chez les patients avec des antécédents d'uvéite a été analysée dans une Cohorte espagnole de patients atteints de SpA.(92) Les résultats ont montré que l'infliximab réduisait les poussées d'uvéite, alors que l'inverse semble être le cas avec l'éta nercept.

Une analyse de deux bases de données sur les événements médicamenteux a trouvé des résultats similaires, avec un plus grand nombre d'uvéites survenant sous éta nercept par rapport à l'infliximab ou à l'adalimumab.(93)

Une étude récente a analysé 31 cas d'uvéite d'apparition récente chez des patients sous anti-TNF- α (94). La majorité des patients avaient une SpA, tandis que les autres avaient une PR ou une AJI. Dans cette série, la plupart des cas sont survenus avec l'éta nercept (84 %).

Une analyse systématique de la littérature a trouvé 121 cas similaires. Dans l'ensemble, dans ces cas signalés, l'éta nercept était fréquemment associé à un taux plus élevé d'uvéite que l'infliximab ou l'adalimumab, tandis que la maladie sous-jacente nécessitant le traitement anti-TNF- α était principalement SpA (72 %) suivie de l'AJI (11 %) et de la PR (dix%). En général, le traitement de l'uvéite était local, sans interruption de l'agent biologique. Le traitement a été interrompu chez un nombre limité de cas, et une récurrence d'uvéite a été rapportée lors de la réintroduction du traitement.(95)

Une analyse du registre suédois des produits biologiques **Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al** a rapporté des résultats similaires, à savoir que l'éta nercept était associé à un

risque plus élevé de récurrence de l'uvéite chez les patients adultes atteints de SpA, alors qu'il y avait une réduction du taux d'uvéite avec traitement par l'adalimumab et une légère réduction avec l'infliximab(96). À l'inverse, dans une analyse du registre des produits biologiques en rhumatologie pédiatrique, seuls quelques patients atteints d'AJI ont développé une uvéite pendant la prise d'éta nercept(97)

L'uvéite est une manifestation extra-articulaire fréquente de la SpA, et donc l'apparition récente d'une uvéite sous anti-TNF- α peut être fortuite.

Cependant, une uvéite a également été décrite chez des patients atteints de maladies autres que SpA (par exemple, l'arthrite rhumatoïde). Collectivement, ces données suggèrent que l'uvéite d'apparition récente est probablement un effet paradoxal chez les patients prédisposés à ce type de maladie oculaire(94)

4.5.Sclérite :

L'infliximab a été testé dans le traitement de la sclérite, avec des résultats encourageants.(98). Inversement, trois cas de sclérites sévères ont été rapportés au cours du traitement par l'éta nercept pour arthrite rhumatoïde. L'inflammation oculaire s'est améliorée après l'arrêt du traitement, sans autre rechute. La réadministration du médicament dans un cas a entraîné la réapparition de troubles oculaires.(99) Les résultats préliminaires indiquent que le rituximab peut être un traitement efficace pour les sclérites réfractaires non infectieuses, mais à l'inverse il n'y a pas de cas de sclérite induite par cet agent(100).

4.6.Sarcoïdose :

L'utilisation d'agents anti-TNF- α , en particulier l'infliximab, a été étudiée pour le traitement de la sarcoïdose, avec des résultats prometteurs.(101)

Un essai contrôlé randomisé étudiant la sarcoïdose pulmonaire a été réalisée, montrant un effet significatif de l'infliximab sur la capacité vitale forcée, mais avec une minime amélioration (2,5 %).(102) En parallèle, l'éta nercept n'a pas démontrée son efficacité chez les patients atteints de sarcoïdose oculaire.(103)

En raison de ces résultats négatifs, les agents anti-TNF- α ne sont pas actuellement autorisés pour le traitement de la sarcoïdose. En parallèle, les cas de sarcoïdose et de maladies granulomateuses survenant sous traitement anti-TNF- α ont été décrits.(104) Dix cas de granulomatose de type sarcoïde ont été rapportés dans une série de cas, décrivant les principaux aspects cliniques et caractéristiques paracliniques et l'évolution de ces patients(105).

L'étanercept s'est avérée être le principal agent anti-TNF- α associé au développement de tels cas (57 %)(106), mais une sarcoïdose peut également survenir pendant le traitement avec un anticorps monoclonal anti-TNF- α (infliximab ou adalimumab). La maladie sous-jacente nécessitant l'agent anti-TNF- α était la PR ou la SpA, et la sarcoïdose a été développée après un délai moyen de 20 mois après le début du traitement.

La sarcoïdose sous anti-TNF- α n'avait pas de caractéristiques particuliers par rapport à la sarcoïdose spontanée, et donc les manifestations cliniques habituelles ont été observées touchant la peau et les poumons. Dans la plupart des cas, l'anti-TNF- α a été arrêté et un traitement supplémentaire avec des corticostéroïdes a été initié, conduisant à une évolution favorable.

La réadministration de l'agent en cause n'a pas été effectuée, mais un nombre limité de patients ont changé de traitement (en général de l'étanercept à un anticorps monoclonal) sans rechute.(101)

4.7.Vitiligo :

Le TNF- α a été identifié comme une cytokine potentiellement impliquée dans la pathogenèse du vitiligo.(107) En effet, le TNF- α inhibe la différenciation des mélanocytes à partir des cellules souches ainsi qu'il bloque leur fonction; il détruit également les mélanocytes en induisant leur apoptose.

Ainsi, des agents anti-TNF- α ont été testés dans le traitement du vitiligo, donnant des résultats mitigés.65 66 des études de cas ont rapporté le développement du vitiligo sous traitement anti-TNF- α .(108),(109)

Une étude rétrospective dans un centre multicentrique(110) menée par L. Méry-Bossard et al. , a décrit une grande série de 18 patients qui ont développé un vitiligo d'apparition récente sous un agent biologique. Ces patients avaient principalement du psoriasis ou maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. Les agents Anti-TNF- α étaient l'agent biologique le plus fréquemment impliqué (72 %), tandis que l'ustekinumab (22,2 %) était moins représenté.

L'évolution a été favorable en général, tout en maintenant l'agent biologique.

Le vitiligo d'apparition récente ou la progression d'un vitiligo préexistant est un événement rare mais pas exceptionnel pouvant survenir au cours du traitement par les anti-TNF α et d'autres agents biologiques. Est-ce que cela pourrait représenter une nouvelle réaction cutanée paradoxale ou non reste une question ouverte. Le vitiligo *de novo* fait preuve d'une évolution favorable lorsque le l'agent a été maintenu, alors que le pronostic semble s'aggraver dans les cas de vitiligo préexistant qui a progressé.

Ainsi, les cliniciens doivent être au courant de cet événement indésirable inattendu sur la peau, et devrait observer de près et évaluer la peau de leurs patients lors de l'introduction un agent biologique, notamment en cas de dépigmentation préexistante.

4.8.Pyoderma gangrenosum :

Le pyoderma gangrenosum est une affection inflammatoire caractérisée par la présence d'ulcérations douloureuses et nécrotiques avec un infiltrat riche en neutrophiles.

La physiopathologie du pyoderma gangrenosum reste mal comprise ; cependant, on pense que des anomalies dans la fonction des cytokines inflammatoires, une perte de régulation immunitaire innée et un dysfonctionnement des neutrophiles sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie.(111),(112) Un certain nombre de cytokines se sont révélées élevées dans les lésions du pyoderma gangrenosum, notamment le TNF- α , l'IL-8, l'IL-17, les chimiokines 1, 2, 3 et 16, et les métalloprotéinases matricielles 2 et 9.(113)

Bien que sa pathogenèse ne soit pas complètement comprise, le pyoderma gangrenosum a été associé à des troubles auto-immuns, tels que les maladies inflammatoires de l'intestin. Un

pyoderma gangrenosum d'origine médicamenteuse a également été rapporté dans la littérature, en particulier en relation avec de nouvelles thérapies ciblées, notamment l'infliximab, l'adalimumab et le rituximab.(114)

Pyoderma gangrenosum est une manifestation relativement fréquente de la MII, et est amélioré par le traitement à base d'anti-TNF α ; ainsi, il n'est pas surprenant que cette maladie neutrophile (et d'autres) a été rapportée comme un effet cutané paradoxal du traitement anti-TNF α (115)

4.9.Vascularites :

Plus de 140 cas sont actuellement rapportés dans la littérature(116) . Ces vascularites apparaissent principalement chez des patients traités et contrôlés par anti-TNF α pour une PR, avec une durée d'exposition allant de 15 jours à 80 mois.

Des poussées de vascularite ont été rapportées chez des patients traités par anti-TNF. Cliniquement, il peut s'agir de purpura (figure 2), de lésions ulcérées, de nodules, de vascularite digitale ou d'exanthème maculopapuleux. Une atteinte viscérale n'est associée que dans 24 % des cas; elle est souvent neurologique ou rénale.(117)

Du point de vue histologique, il s'agit d'une vascularite leucocytoclasique (63 % des cas), d'une vascularite nécrosante, voire d'une vascularite lymphocytaire

Dans 84 % des cas, les vascularites sous anti-TNF surviendraient chez des patients traités initialement pour une PR. Tous les anti-TNF peuvent être impliqués, avec cependant une prédominance nette de l'éta nercept (52 % des cas) et de l'infliximab (42 %) par rapport à l'adalimumab (4 %) (61)

Dans 2/ 3 des cas, l'évolution est favorable après l'arrêt de l'anti-TNF α , dans un délai de quelques mois, avec adjonction de corticoïdes et, parfois, d'immunosuppresseurs. Des cas d'amélioration lors du maintien de l'anti-TNF α ou après rotation d'anti-TNF α , ou, à l'inverse, des cas de rechute à la réintroduction d'un anti-TNF α ont été rapportés. Une mortalité de 2 % est signalée dans certaines séries.

La pathogénie de ces lésions peut faire intervenir un mécanisme à complexes immuns, éventuellement favorisé par le développement d'anticorps antibiomédicaments, mais également une surexpression d'interféron de type I sous l'effet de l'inhibition du TNF α , et favorisant l'induction de désordres auto-immuns telles des vascularites.

4.10. Granulomatoses :

Étant donné que le TNF a un rôle physiologique important dans la formation et la stabilisation des granulomes (infectieux et non infectieux), un traitement avec des agents anti-TNF α a été tenté dans la sarcoïdose et d'autres maladies granulomateuses aseptiques, telles que le granulome annulaire, les granulomes à corps étrangers, les granulomes interstitiels, et la dermatite granulomateuse, avec un succès variable, mais parfois significatif.

A l'inverse, des cas de sarcoïdose et de granulomatose surviennent sous traitement anti-TNF α , le plus souvent pour la polyarthrite rhumatoïde ou les spondylarthropathies, mais aussi le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique, MICI et autres maladies(118),(119).

La sarcoïdose débute généralement après un délai moyen de 22,5 mois ; l'éta nercept est le coupable le plus fréquemment impliqué, et dans la plupart des cas l'arrêt de l'anti-TNF α et un traitement complémentaire par corticoïdes systémiques conduisent à une évolution favorable.

Un nombre limité de patients ont changé de traitement (généralement de l'éta nercept à un anticorps) sans rechute, mais 7 cas sur 20 ont rechuté lors de la reprise d'un traitement anti-TNF α (4 sur 6 lorsque le même médicament a été réintroduit, 3 sur 14 lorsqu'un autre anti-TNF α a été initié)(120),(119) .

Une série a décrit la survenue d'un granulome annulaire chez 9 patients parmi 109 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (121) ; un autre a rapporté 11 cas de nodulose pulmonaire, avec un aspect histopathologique de nodules rhumatoïdes aseptiques et une inflammation granulomateuse pulmonaire non caséuse, qui s'est développée chez des patients sous anti-TNF α (122) .

4.11. Nodulose pulmonaire

Toussirot E ,Berthelot JM ,Pertuiset E , et al. Ont précédemment rapporté 11 cas de nodulose pulmonaire ou de maladie pulmonaire granulomateuse (définie par une inflammation granulomateuse aseptique et non caséuse) qui se sont développées sous traitement anti-TNF- α .(122)

La biopsie était disponible pour huit patients présentant des nodules rhumatoïdes typiques dans quatre cas et des lésions granulomateuses non caséuses dans les autres cas. Cinq des patients de cette série présentaient des symptômes cliniques pulmonaires. Six patients ont été traités par étanercept et les autres par infliximab ou adalimumab. L'évolution a été favorable pour tous les patients après arrêt ou maintien du traitement anti-TNF- α .

Il n'y a pas de rapport supplémentaire sur l'apparition ou l'aggravation de nodules rhumatoïdes chez les patients atteints de PR traités par d'autres médicaments biologiques.

Cependant, le rituximab s'est avéré efficace pour réduire la taille et le nombre de nodules rhumatoïdes pulmonaires dans une analyse rétrospective de 10 patients. Il a également été observé que le tocilizumab peut entraîner la disparition des nodules rhumatoïdes olécrâniens, (1) et ce médicament a été associé à une nette amélioration des nodules rhumatoïdes pulmonaires chez un patient. (2)

5. Conduites à tenir thérapeutiques devant les effets paradoxaux de la biothérapie :

5.1.Principes généraux :

a. Switching des biothérapies :

Si un premier bDMARD n'est pas efficace, une pratique clinique courante consiste au switching à un autre bDMARD.(123),(124) cette attitude est tellement étendue et acceptée qu'elle a été incluse dans la récente mise à jour des recommandations de prise en charge de l'ASAS/European League Against Rheumatism pour les patients atteints de la SpA.(125). La SMR

recommande également la rotation vers un second agent anti-TNF α ou un agent biologique non antiTNF (tel que le sécukinumab (anti IL17) ou l'ustékinumab (anti IL 12/23), en cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF.(40)

Premièrement, la définition de l'échec dans SpA n'est pas bien établie. D'habitude, ceci est défini comme une intolérance ou des événements indésirables liés au médicament ou à l'inefficacité de celui-ci, ce qui peut distinguer entre échec primaire (non-réponse) ou échec secondaire (perte de réponse).(126)

Néanmoins, d'autres scénarios tels que la progression radiographique ou la persistance de lésions inflammatoires à l'IRM pourraient également être utilisés pour définir un échec chez les patients avec SpA.

Deuxièmement, la définition de la réponse clinique employée dans les études incluant des patients avec SpA est très hétérogène et dépend du contexte. Dans les essais cliniques, la réponse est généralement définie comme l'atteinte des critères de réponse de l'ASAS (ASAS20 ou ASAS40), tandis que les études observationnelles emploient généralement une définition plus simple mais moins stricte telle que la réponse basée sur la Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI50 ou une diminution d'au moins 2 unités sur une échelle de 0-10) ou the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) avec une diminution d'au moins 1.1 unités (pour une amélioration Clinique) ou 2 unités (pour une amélioration majeure).(127),(128)

Enfin, lors de l'analyse et de l'interprétation des données de la littérature scientifique pour soutenir la pratique courante pratique du switching d'un bDMARD chez les patients avec SpA, il faut également tenir compte du fait que plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse aux bDMARD chez ces patients, y compris les caractéristiques des patients (sexe, âge, tabagisme, HLAB27 et indice de masse corporelle) ou les caractéristiques de la maladie (durée et degré d'activité) au début du traitement.(129)

Dans une revue systématique de littérature incluant 9 études(130), La raison la plus fréquente d'interrompre un bDMARD était l'inefficacité, suivi d'intolérance ou l'apparition d'effets paradoxaux liés au médicament administré.

En ce qui concerne le type d'inefficacité, seules trois études distinguaient l'échec primaire et échec secondaire.(126),(131),(124) Dans ces études, l'échec primaire était la raison d'interrompre bDMARD dans un plus petit sous-groupe de patients (19 %, 22 % et 23 %, respectivement), alors que l'échec secondaire était la cause responsable dans une proportion plus élevée de patients (35%, 39% et 43%, respectivement).

Chez les patients avec axSpA, les données publiées indiquent que le passage à un deuxième bDMARD (soit un TNFi ou IL-17i) après interruption d'un TNFi antérieur est efficace.

Cependant, la réponse clinique après ce second bDMARD est inférieure à celle atteinte par les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie. Jusqu'à présent, compte tenu de la raison de l'arrêt du premier bDMARD, le type de TNFi a priori ou le le changement de mécanisme cible ne semble pas influencer la réponse au deuxième bDMARD.

Néanmoins, les données en ce qui concerne le changement de cibles sont très limitées et limitées à une direction (de TNFi à IL-17i). Finalement, des données pour évaluer l'efficacité du passage à un troisième bDMARD chez les patients avec SpA sont absents et non concluants, des données supplémentaires sont donc nécessaires pour répondre à cette question.

b. Désensibilisation :

Après une réaction immédiate à un agent biologique dans le cadre d'une maladie à médiation immunitaire, le médecin prescripteur doit évaluer s'il est possible de switcher à un autre médicament. Si aucun traitement alternatif n'est identifié, une désensibilisation peut être envisagée.

Pendant une période de temps limitée, la désensibilisation permet au patient de tolérer un médicament provoquant une réaction immédiate. Le mécanisme de désensibilisation n'est pas clair, bien que certains chercheurs ont suggéré que le processus est spécifique de l'antigène et se rapporte à un blocage transitoire de la libération de médiateurs mastocytaires en raison de la prévention de l'afflux de calcium dans ces cellules et de l'internalisation des complexes

antigène-IgE – récepteurs IgE.(132),(133),(134) Après l'arrêt du médicament, la tolérance est perdue. Par conséquent, la désensibilisation doit être répétée avant chaque perfusion ultérieure.

Les contre-indications de la désensibilisation comprennent les affections suivantes : anémie hémolytique, maladie sérique, nécrolyse épidermique toxique (également appelée syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson, maladies cutanées vésiculeuses, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, et autres réactions éosinophiles. (135)

Pour les agents biologiques nécessitant une perfusion intraveineuse, des protocoles de désensibilisation rapide en 12 étapes sont souvent recommandés(135). De tels protocoles sont généralement bien tolérés. Avant la désensibilisation, les patients doivent recevoir une prémédication avec un antihistaminique ciblant les récepteurs H1 par voie orale (comme la cétirizine ou la diphenhydramine) et du paracétamol (acétaminophène). Des glucocorticoïdes intraveineux ou oraux peuvent également être administrés. Pour certains agents biologiques nécessitant une administration sous-cutanée, notamment l'étanercept et l'adalimumab, des protocoles de désensibilisation ont été publiés(135),(136)

b.1. Protocole intraveineux rapide :

Le protocole de désensibilisation le plus courant est le protocole de désensibilisation intraveineuse rapide en 12 ou 16 étapes du Brigham and Women's Hospital de Boston(137),(138),(139). Une à quatre solutions sont administrées par étapes consécutives à des débits de perfusion croissants. Chaque étape dure environ 15 minutes et les doses par étapes successives sont 2 à 2,5 fois plus élevées que dans les étapes précédentes(137) .

Tableau XI : Exemple de désensibilisation intraveineuse en 16 étapes (140)

Étape (mg)	Concentration de la solution (mg/ml)	Débit de perfusion (ml/h)	Durée de perfusion (min)	Dose administrée durant chaque étape
1	0.002	2.5	15	0.001
2	0.002	5	15	0.002
3	0.002	10	15	0.004
4	0.002	20	15	0.008
5	0.031	2.5	15	0.019
6	0.031	5	15	0.038
7	0.031	10	15	0.077
8	0.031	20	15	0.153
9	0.306	5	15	0.383
10	0.306	10	15	0.765
11	0.306	20	15	1.53
12	0.306	40	15	3.06
13	3.036	10	15	7.59
14	3.036	20	15	15.179
15	3.036	40	15	30.358
16	3.036	80	174.375	705.834

*Durée totale de perfusion 6h40min approximativement. Dose administrée cumulée 765mg de Rituximab

b.2. Protocoles sous-cutanés rapides de désensibilisation

Comme certains des produits biologiques sont administrés par voie sous-cutanée, des séries de cas de désensibilisation sous-cutanée ont été également décrites(141),(142),(143). Selon le protocole proposé par Bavbek et al. (144) l'adalimumab était administré toutes les 30 minutes ; la dose initiale était de 0,5 mg, suivie de 0,75 mg, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg (dose cumulée 40 mg d'adalimumab). Tous les patients ont été désensibilisés avec succès et maintenus sous adalimumab hebdomadaire pendant 3 mois avec prémédication. L'adalimumab a ensuite été espacé d'une semaine sur deux sans aucun signe d'hypersensibilité(144) . Le **tableau III** présente le protocole de désensibilisation sous-cutanée à l'adalimumab(144) .

Tableau XII : Désensibilisation sous-cutanée à l'adalimumab chez les patients atteints de PR, de SpA et de réactions d'hypersensibilité à l'adalimumab (144)

Étape	Durée (min)	Dose (mg)	Concentration (mg/ml)	Volume injectée (ml)
1	0	0.5	0.5	1
2	30	0.75	5	0.15
3	60	1.25	5	0.25
4	90	2.5	5	0.5
5	120	5	50	0.1
6	150	10	50	0.2
7	180	20	50	0.4

*Durée totale de désensibilisation : 3h. Dose cumulée : 4 mg d'Adalimumab

6. Prise en charge des effets paradoxaux :

6.1. Le psoriasis paradoxal :

Des recommandations spécifiques pour la prise en charge des lésions de psoriasis induites par les anti-TNF ont été rapportées.(76) Tout d'abord, le diagnostic de psoriasis cutané doit être confirmé par un dermatologue. Une biopsie cutanée peut être nécessaire dans certains cas pour éliminer le diagnostic différentiel pour les imitateurs du psoriasis. Un événement déclenchant incluant une infection ou un événement stressant de la vie doit être systématiquement recherché. La prise de médicaments spécifiques pouvant induire des lésions psoriasiformes doit également être identifiée. Après confirmation du diagnostic, la sévérité du psoriasis doit être évaluée par un bilan cutané spécifique

La plupart du temps, le psoriasis induit au cours d'un traitement anti-TNF- α est compatible avec le maintien du médicament. Alternativement, si le patient développe une maladie cutanée sévère ou ne souhaite pas poursuivre le traitement anti-TNF- α , le médicament doit être arrêté. Dans cette situation, un traitement topique, une photothérapie ou du méthotrexate peuvent être ajoutés pour traiter les lésions psoriasiques. Le passage à un autre agent anti-TNF- α ou à une autre classe d'agent biologique est également une option.

La prise en charge du psoriasis dû aux anti-TNF dépend de la sévérité des symptômes. Les cas plus légers de psoriasis peuvent être traités cliniquement avec un traitement topique sans arrêt des anti-TNF, cependant, les cas plus graves peuvent nécessiter un sevrage des anti-TNF.(145) Environ 80 % des patients répondent à une approche combinée de sevrage des stéroïdes et des produits biologiques.(146) L'utilisation d'un autre agent anti-TNF peut entraîner une récurrence du psoriasis dans la majorité des cas (52 %).(147) L'ustekinumab a été utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn's(148) et du psoriasis.(149)

De rares cas d'aggravation paradoxale du psoriasis ont été rapportés avec l'ustekinumab, mais ils ne sont pas connus pour provoquer un psoriasis d'origine médicamenteuse.(150)

L'ustekinumab est potentiellement une option intéressante pour le traitement du psoriasis réfractaire induit par les anti-TNF(151) nécessitant l'arrêt du médicament principal. Le méthotrexate a été utilisé mais ne semble pas être efficace dans tous les cas(146). C'est une option utile à avoir dans certains cas (tableau XIII).

Tableau XIII :effets paradoxaux dermatologiques sous anti-TNF(152)

Complication	Diagnostic	Stratégie thérapeutique
Psoriasis Relativement fréquent (1,5 % à 5 % des patients sous anti-TNF)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clinique • Étude Histologique des lésions cutanées • Établir une relation temporelle entre l'initiation de la thérapie biologique et le développement du psoriasis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intervention de dermatologues 2. Dans les cas bénins : corticothérapie topique 3. Dans les cas graves : arrêter le médicament et envisager des alternatives comme le méthotrexate 4. L'ustekinumab pour la gestion des deux affections est une alternative viable
Lésions psoriasiformes Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clinique • Envisager les infections cutanées à l'origine de l'éruption cutanée 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisagez l'arrêt du médicament dans les cas graves. 2. Répond bien à l'arrêt du traitement médicamenteux 3. Traitement approprié de l'infection cutanée
Érythème noueux Granulome annulaire Dermatite granulomateuse interstitielle Très rare	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clinique 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aucune preuve claire sur la gestion car ces conditions sont rares 2. l'avis d'un dermatologue est conseillé 3. Il n'est généralement pas nécessaire de suspendre ou d'arrêter le médicament 4. Décision du clinicien fondée sur le risque : évaluation des avantages

6.2. Maladie de Crohn's et autres MII :

Pour la MC et les autres MII apparaissant sous traitement anti-TNF- α , le patient doit être pris en charge avec le gastro-entérologue à des fins de diagnostic et d'évaluation de la gravité.

Dans la plupart des cas rapportés, l'anti-TNF- α causal (principalement l'étaNERCEPT) a été arrêté avec amélioration des symptômes. (131)

Les corticostéroïdes et les médicaments immunosuppresseurs pour les MII sont rarement nécessaires.

Les cas ayant été principalement décrits chez des patients atteints de SpA, le passage de l'étaNERCEPT à un anticorps monoclonal est la stratégie idéale. Si un patient développe une MII sous infliximab ou adalimumab, ce médicament doit être arrêté et le patient doit passer à un autre anticorps monoclonal anti-TNF- α . Le védolizumab est une autre option.

6.3. Uvéites :

Des cas d'uvéite ont été principalement décrits chez des patients atteints de SpA et recevant de l'étaNERCEPT.

Le diagnostic et le traitement doivent être gérés en collaboration avec l'ophtalmologiste.

En général, l'étaNERCEPT est maintenu et l'uvéite traitée par instillation locale de corticoïdes. Dans certains cas, l'arrêt du médicament est obligatoire en raison d'une maladie oculaire persistante et/ou récurrente.

Si la maladie sous-jacente nécessite un agent biologique, le passage à un anticorps monoclonal anti-TNF- α peut être proposé. (92)

6.4. Vascularites :

En cas de vascularite survenant sous anti-TNF- α , une biopsie tissulaire est nécessaire pour l'analyse histologique et la confirmation diagnostique.

Dans la plupart des cas, l'arrêt de l'agent en cause est l'étape de gestion clé à prendre.

Dans certains cas présentant des symptômes bénins tels qu'une atteinte cutanée, l'agent biologique peut être maintenu mais avec une surveillance dermatologique étroite.

En cas d'atteinte organique sévère, le traitement anti-TNF- α doit être définitivement arrêté.

L'arrêt du médicament conduit en général au contrôle et/ou à la résolution des manifestations liées à la vascularite, mais en revanche des corticoïdes (méthylprednisolone à forte dose) ou des médicaments immunosuppresseurs (cyclophosphamide) peuvent être nécessaires dans les cas d'atteinte grave.

Le rituximab est une option thérapeutique pour la maladie sous-jacente, en particulier lorsque la vascularite survient chez un patient atteint de PR.

6.5.Sarcoïdose :

En cas de sarcoïdose induite par les agents anti-TNF- α , la prise en charge recommandée est de réaliser une biopsie tissulaire pour confirmer le diagnostic.

Lorsque le diagnostic de sarcoïdose est confirmé, une évaluation clinique et des investigations pour une atteinte multiviscérale (poumon, peau, lymphadénopathies) sont nécessaires.

En général, l'arrêt du traitement est suffisant pour induire une rémission.

La sarcoïdose paradoxale ayant été principalement décrite avec l'éta nercept, lorsque la maladie sous-jacente nécessite la reprise et/ou la poursuite d'un traitement anti-TNF- α , la meilleure option est de choisir un anticorps monoclonal.

Lorsque la sarcoïdose survient avec un anticorps monoclonal, le passage à un autre anti-TNF- α hors éta nercept peut être proposé.

6.6.Hidradénite suppurative :

Lorsque l'HS survient au cours d'une thérapie biologique, le patient doit être référé à un dermatologue.

Après confirmation du diagnostic, un traitement spécifique de l'HS doit être proposé.

En cas d'HS avec des symptômes bénins, l'agent biologique peut être maintenu.

Pour les patients atteints d'une maladie modérée à sévère, le médecin doit envisager d'interrompre l'agent biologique et/ou de passer à une alternative, y compris un autre médicament de la même classe.

Si le patient avait une maladie préexistante pouvant bénéficier d'un traitement anti-TNF- α , le choix pourra être l'adalimumab avec une posologie adaptée pour contrôler l'HS. Si l'HS survient sous adalimumab, un autre anti-TNF- α doit être choisi.(85)

6.7.Vitiligo :

En cas d'apparition de vitiligo ou d'alopécie sous agent biologique, le médicament est généralement maintenu avec une issue favorable.

L'arrêt du traitement peut être exceptionnellement requis avec un passage à un autre agent anti-TNF α ou à une autre classe d'agent biologique.(110)

6.8.Pyoderma gangrenosum :

Au fur et à mesure que la pathogenèse complexe du pyoderma gangrenosum est élucidée, les approches thérapeutiques se sont élargies pour inclure de nouvelles thérapies plus ciblées.

Il a été rapporté que Pyoderma gangrenosum répondait à plusieurs agents biologiques différents, le plus souvent des médicaments anti-TNF- α tels que l'infliximab, l'adalimumab et l'étaNERcept. 3 Il existe de nouvelles preuves de l'utilisation d'autres agents biologiques, notamment les antagonistes de l'IL-12, de l'IL-23, de l'IL-1 et de l'IL-6.(114)

À l'heure actuelle, trois agents biologiques sont utilisés pour cibler la voie de l'IL-17A : le sécukinumab, le brodalumab et l'ixekizumab.

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain recombinant qui se lie à la protéine IL-17A, une cytokine impliquée dans la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Le sécukinumab est approuvé pour le traitement du psoriasis, de la spondylarthrite ankylosante et du rhumatisme psoriasique. Il est généralement bien toléré, avec une faible immunogénicité

rapportée. Les effets secondaires les plus courants sont les symptômes des voies respiratoires supérieures, les nausées et la diarrhée.

Une étude récente a révélé un nombre accru de cellules T auxiliaires (Th17) chez des patients atteints de pyoderma gangrenosum, proposant l'utilisation de thérapies ciblant la voie Th17, telles que les antagonistes de l'IL-17, comme alternative thérapeutique possible pour le pyoderma gangrenosum. (153)

IV. données de littérature :

1. Le Psoriasis paradoxal :

Notre patient est suivi pour SpA depuis 2012 traité par Adalimumab. Depuis avril 2016, le patient a développé un psoriasis pustuleux palmoplantaire ainsi qu'un psoriasis vulgaire en regard des faces d'extension des coudes et des genoux sans lésions unguéales ni du cuir chevelu ni des plis et cela après 10 mois de l'initiation de l'Adalimumab.

Notre patient n'a pas d'antécédent personnel ni familial de psoriasis, comme il a été rapporté par les données de littérature.

Le lien de causalité, calculé par la méthode française d'imputabilité, a trouvé un score à 13, reflétant une association vraisemblable entre l'Adalimumab et le développement du Psoriasis, ce qui a conduit après une concertation entre rhumatologues et dermatologues à l'arrêt de l'Adalimumab obtenant ainsi une rémission des lésions cutanées.

En revanche le patient a présenté une poussée de sa maladie suite à l'interruption de la biothérapie, elle a été réintroduite avec changement de classe vers l'Etanercept, obtenant ainsi une résolution des lésions cutanées et stabilisation de la maladie sous-jacente.

Nous rapportons un cas clinique de littérature publié par Vasconcellos et al_(154) d'une patiente blanche de 43 ans, mariée, née et élevée à Rio de Janeiro, diagnostiquée avec une polyarthrite rhumatoïde depuis 2006, traitée par prednisone (5 mg/jour) et léflunomide (20

mg/jour) sans réponse satisfaisante, l'infliximab est débuté (300 mg – 5 mg/kg – toutes les huit semaines) et, 10 mois plus tard, la patiente a présenté des plaques érythémateuses réparties sur le tronc, le dos et les membres. Elle a également signalé des plaques érythémateuses et squameuses avec quelques pustules sur les pieds et les mains et une desquamation sur le cuir chevelu (Figure 19).



Figure 19 :Tableau clinique initial. Détail de la région palmaire bilatérale

Les résultats de l'examen histopathologique d'une des lésions étaient compatibles avec le psoriasis : hyperplasie épidermique psoriasiforme modérée, absence de stratum granulosum et stratum corneum parakératosique imprégné de neutrophiles associé à un infiltrat inflammatoire périvasculaire et superficiel constitué de lymphocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles (Figures 20).

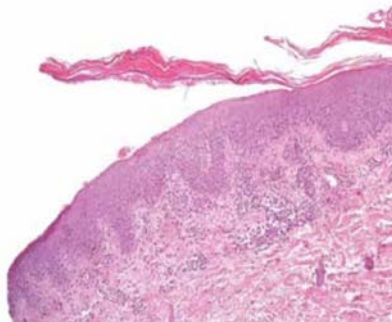


Figure 20 -a : Histopathologie. Peau avec hyperplasie psoriasiforme légère à modérée, absence de couche granuleuse et parakératose imprégnée de neutrophiles. Ce schéma histopathologique se retrouve dans les lésions de psoriasis en gouttes ou éruptives (HE, 100x)

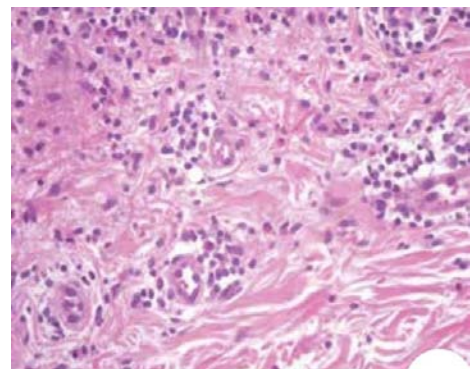


Figure 20 -b : Histopathologie. Infiltrat inflammatoire périvasculaire constitué de lymphocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles. La présence d'éosinophiles dans l'infiltrat d'une lésion psoriasique peut survenir lorsqu'elle est déclenchée par des médicaments. (HE, 400x)

On a switché l'infliximab à l'adalimumab. Deux semaines plus tard, nous avons observé une aggravation des lésions avec une augmentation de la desquamation palmoplantaire, des plaques squameuses érythémateuses et des pustules sur les membres inférieurs (Figures 21).

On a suspendu l'adalimumab et commencé la cyclosporine (200 mg/jour - 3 mg/kg/jour), avec une amélioration clinique ultérieure. Cependant, on a toujours observé une légère desquamation palmaire et une piqûre des ongles. En raison du pic hypertensif incontrôlé qui a nécessité une hospitalisation, on a suspendu la cyclosporine. Quatre semaines après le début du méthotrexate (7,5 mg/semaine), il y a eu une aggravation des lésions cutanées. Ne constatant aucune amélioration, même après avoir augmenté la dose, on a également suspendu le méthotrexate. Six semaines après la réintroduction du léflunomide, on a observé une rémission des lésions cutanées (Figure 22).



Figure 21 : Tableau clinique après passage à l'adalimumab. Détail de la région plantaire droite



Figure 22: Tableau clinique après suspension d'anti-TNF. Détail de la région plantaire bilatérale

Une étude menée par Sfrikakis et al. En 2005 (155) a décrit 5 cas de patients chez lesquels des lésions cutanées psoriasiformes se sont développées 6 à 9 mois après le début du traitement anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde séropositive de longue date (étanercept ou adalimumab), une spondylarthrite ankylosante typique (infliximab) et une maladie d'Adamantiades-Behçet (infliximab). Aucun de ces patients n'a présenté de signes cliniques de psoriasis ou de lésions psoriasiformes de la peau/des ongles avant ou au moment de l'instauration du traitement anti-TNF, chez les 5 patients, la maladie sous-jacente avait bien répondu au traitement anti-TNF, quatre patients ont développé une éruption pustuleuse frappante sur les paumes et/ou la plante des pieds accompagnée d'un psoriasis en plaques sur d'autres sites cutanés, tandis qu'un patient a développé des plaques squameuses érythémateuses épaisses localisées sur le cuir chevelu. Chez 3 patients, il y avait une atteinte des ongles avec une onycholyse, une décoloration jaune et une kératose sous-unguéale. Les résultats histologiques des biopsies cutanées étaient compatibles avec le psoriasis. Aucun de ces patients n'avait d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis. Chez tous les patients, les lésions cutanées ont disparu soit avec un traitement topique seul, soit après l'arrêt de l'agent anti-TNF responsable.

1.1. Discussion :

L'utilisation de thérapies biologiques – en particulier les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) – est devenue une pratique courante dans le traitement de diverses maladies inflammatoires telles que le psoriasis. Les effets secondaires de cette thérapie incluent de nouvelles formes ou un changement dans la configuration des lésions du psoriasis ou même une aggravation des symptômes, chez les patients avec ou sans psoriasis ou rhumatisme psoriasique, ce phénomène est appelé psoriasis paradoxal. Elle survient chez environ 5 % des patients utilisant des médicaments anti-TNF.

Dans une cohorte de 107 patients suivis pour SpA traités par infliximab étudiée par Baeten et al, 3 patients ont développé une pustulose palmoplantaire aux semaines 13, 34 et 23 de traitement. Aucun de ces patients n'avait d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis, ces données de littérature concordent avec le cas de notre patient.

Ces données suggèrent que le développement de lésions psoriasiformes chez des individus auparavant non affectés, en particulier des lésions pustuleuses des paumes et des plantes, représente un effet indésirable du traitement anti-TNF, qui est un effet de classe plutôt qu'un effet spécifique au médicament. Le traitement du psoriasis paradoxal reste un défi car la plupart des patients ont besoin d'anti-TNF pour contrôler la maladie sous-jacente.

2. Le Vitiligo paradoxal :

Notre patient, présentant une progression d'un vitiligo préexistant, est de sexe masculin âgé de 29 ans, ayant comme antécédents une histoire familiale de dépigmentation. Il est suivi pour SpA depuis 2013, mis sous adalimumab depuis 2017.

Il présentait un vitiligo, de type non segmentaire, 24 mois avant le début de la biothérapie. Après 18 mois de traitement, l'examen clinique a été marqué par une extension importante des lésions du vitiligo couvrant 5 % de la surface corporelle et siégeant en regard de toutes les articulations, au front, au dos, au pubis, aux faces antérieures et postérieures des jambes, aux fesses et aux organes génitaux externes.

Le lien de causalité, calculé selon la méthode française d'imputabilité, a trouvé un score de 13, reflétant une association vraisemblable entre l'adalimumab et la progression du vitiligo. Le patient a présenté une poussée de sa maladie rhumatismale malgré la bonne observance du traitement. Devant ce tableau clinique un switching du traitement de l'adalimumab vers le sécukinumab s'est avéré nécessaire, avec un traitement topique des lésions cutanées par tacrolimus. L'évolution clinique était favorable.

Les données de notre cas clinique sont tout à fait comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Il n'y a eu que quelques études rapportant un lien entre l'utilisation d'un agent biologique dans les maladies inflammatoires et le développement de vitiligo de novo et/ou la progression du vitiligo préexistant.(109),(156),(109)

Une étude rétrospective observationnelle multicentrique réalisée entre juillet 2013 et janvier 2015 par Méry-Brossard et al (110) a décrit la plus grande série de 18 patients atteints de vitiligo apparu au cours de la thérapie biologique (premier groupe) et en parallèle, un groupe de 18 patients qui avaient un vitiligo préexistant au moment de la mise en route d'un agent biologique, avec une dépigmentation évoluant chez environ la moitié d'entre eux (deuxième groupe).

Les patients du premier groupe étaient majoritairement des hommes, mais ils étaient plus âgés que ceux atteints de vitiligo commun.(107)

Dans ce groupe, un petit nombre avait une maladie auto-immune associée tandis que la maladie thyroïdienne était plus fréquente dans le deuxième groupe.

La plupart des rapports de vitiligo de novo sous un agent biologique ont été décrits comme des cas isolés associés à l'utilisation d'infliximab (157) ou d'adalimumab.(158),(109)

Le vitiligo d'apparition récente dans cette série était associé à l'utilisation de différents agents biologiques mais les anti-TNF α étaient surreprésentés (72,2%), uniquement avec les anticorps monoclonaux (aucun cas n'a été observé avec l'étanercept), tandis que les anti-IL-12/23 ou anti- Les agents IL-17 étaient moins bien représentés (22,2%).

Onze patients (61 %) étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 42,8 à 12,8 ans (médiane : 43,5, intervalle : 17-69). Un vitiligo non segmentaire a été diagnostiqué chez 17 patients et une leucotrichie chez un. Aucun patient n'avait d'antécédents personnels/familiaux de dépigmentation ou de maladie thyroïdienne, mais un patient avait développé un psoriasis paradoxal lors d'un précédent traitement biologique. Quatre autres avaient une maladie inflammatoire chronique concomitante (tableau 1).

La plupart de ces patients (N = 12) ont continué leur agent biologique et leur maladie de peau s'est améliorée ou stabilisée, indiquant que le vitiligo de novo avait une évolution et un pronostic favorables. Cependant, les lésions cutanées ont été traitées par des agents topiques dans six cas, ce qui peut avoir influencé ce résultat.

Dix-huit patients avaient un vitiligo préexistant non segmentaire et stable au moment du début du traitement par un agent biologique. (2^{ème} groupe)

Ils ont été déclarés par 12 centres différents. Neuf patients (50 %) étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 53,0 14,7 (médiane : 56,5, intervalle : 20-72).

Quatre patients avaient une maladie thyroïdienne et un avait des antécédents familiaux de vitiligo (tableau XIV).

La durée moyenne du vitiligo avant le début du traitement par un agent biologique était de 257,0 170,2 mois (médiane : 238, intervalle : 7 à 604 mois).

Les maladies inflammatoires nécessitant un agent biologique étaient : le psoriasis (N = 5), la polyarthrite rhumatoïde (N = 6), le rhumatisme psoriasique (N = 3), la spondylarthrite ankylosante (N = 1), le syndrome SAPHO (N = 1), la rectocolite hémorragique. (N = 1) et la maladie de Crohn (N = 1).

Pour 11 des patients, c'était la première fois qu'un agent biologique était utilisé. Les agents biologiques utilisés étaient des anti-TNFa dans 15 cas (adalimumab N = 7 ; infliximab N = 4 ; étanercept N = 4), tandis que les autres recevaient l'ustekinumab (N = 1), le rituximab (N = 1) ou le tocilizumab (N = 1) (Tableau XV).

Les principaux sites de vitiligo étaient le tronc et les membres (71,4%). Après l'initiation de l'agent biologique, une progression du vitiligo a été observée dans sept cas, une stabilité dans huit cas et un cas de repigmentation partielle a été observé (l'issue était inconnue dans deux cas).

Des traitements concomitants étaient connus pour dix patients (inconnus pour huit patients) : le méthotrexate était associé à l'agent biologique chez trois patients du groupe stable et un dans le groupe aggravation, les autres n'ayant pas de traitement associé.

Une progression du vitiligo a été observée chez les patients sous adalimumab (N = 4), infliximab (N = 2) et étanercept (N = 1).

Le délai moyen entre le début du traitement par l'agent biologique et les modifications de la pigmentation cutanée était de 13,8- 22,9 mois (médiane : 14,5).

Le traitement a été maintenu dans 17 cas et a été arrêté pour un patient. La dépigmentation cutanée a été traitée par dermocorticoïdes dans un cas, et par tacrolimus topique dans deux cas. Aucun patient n'a été traité par un switching vers un autre agent biologique.

Tableau XIV : Caractéristiques cliniques et évolution des patients développant un vitiligo de novo et des patients présentant un vitiligo préexistant tout en recevant un agent biologique pour une maladie inflammatoire chronique

	Vitiligo de Novo N=18	Vitiligo préexistant N=18
Sexe (H/F),n	11/7	9/9
Age (années)±SD [médiane]	42.8±12.8 [43.5]	53.0±14.7 [56.5]
maladie inflammatoire sous-jacente, n		
Psoriasis	8	5
Rhumatisme psoriasique	/	3
Arthrite rhumatoïde	4	6
SpA	4	1
Colite ulcéreuse	1	1
Maladie de Crohn	/	1
Pan uvéite	1	/
SAPHO	/	1
Antécédents pathologiques,n		
Lupus	1	1
Diabète	2	1
Maladie de crohn	1	/
Thyroidite	/	4
Antécédent familial de vitiligo,n	/	1

Tableau XV : histoire du vitiligo

	Vitiligo de Novo N=18	Vitiligo préexistant N=18
Agent biologique,n		
Adalimumab	8	7
Infliximab	3	4
Etanercept	/	4
Certolizumab	2	/
Ustekinumab	3	1
Rituximab	/	1
Tocilizumab	/	1
Abatacept	1	/
Secukinumab	1	/
Délai entre l'initiation de l'agent biologique et l'apparition/modification du vitiligo (mois),±SD [médiane]	13.9±16.5 [10]	13.8±22.9 [14.5]
Site du vitiligo (n=15), n	Connu pour 15 cas	Connu pour 14 cas
Disséminé	/	2
Tronc et Membres	10	10
Face	3	2
Pélioïse	1	/
Leucotrichie	1	/
Maintenance de l'agent biologique(oui),n%	12(66.7)	17(94.4)
Résultat, (%)		
Progression	2(11.8)	7(43.7)
Stable	9(52.9)	8(50.0)
Repigmentation	6(35.3)	1(6.2)

Nous rapportons un cas clinique de littérature publié par É. Toussirot et al en 2013 d'un homme né en 1977, originaire de Guinée et vivant en France depuis 3 ans, présentait une SpA dont le diagnostic remontait à l'âge de 19 ans.

Il s'agissait d'une forme axiale, avec présence de l'HLAB27 et association à un épisode d'uvéïte. Le malade avait successivement reçu différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sans succès.

Sa SpA étant active (scores BASDAI > 4 et ASDAS > 2,1), un traitement par adalimumab était débuté en septembre 2010 à la posologie de 40 mg/14 jours. Le traitement était efficace et bien toléré, sans aucune complication infectieuse.

En mars 2012, le patient constatait une macule cutanée achromique asymptomatique de la région sus-mamelonnaire droite, mesurant 5 × 2,5 cm, à contours bien délimités (Fig. 1).



Figure 23 : Macule achromique de la région sus-mamelonnaire

Cette tâche était survenue spontanément, sans traumatisme. La sensibilité superficielle était normale. Le patient n'avait aucun antécédent dermatologique personnel ou familial.

Les recherches d'anticorps anti-nucléaires et anti-ADN étaient négatives, de même que les anti-thyroglobuline et anti-péroxydase. Il n'existait aucun signe clinique de dysthyroïdie et la fonction thyroïdienne était normale. Une biopsie de peau était en faveur du diagnostic de vitiligo (Fig. 2).

Devant la stabilité de la lésion cutanée à six mois et la bonne réponse de la SA à l'adalimumab, le traitement était poursuivi sans extension de la tache ni survenue de nouvelles zones achromiques. Dix-huit mois après le début de la symptomatologie, la lésion cutanée restait stable.

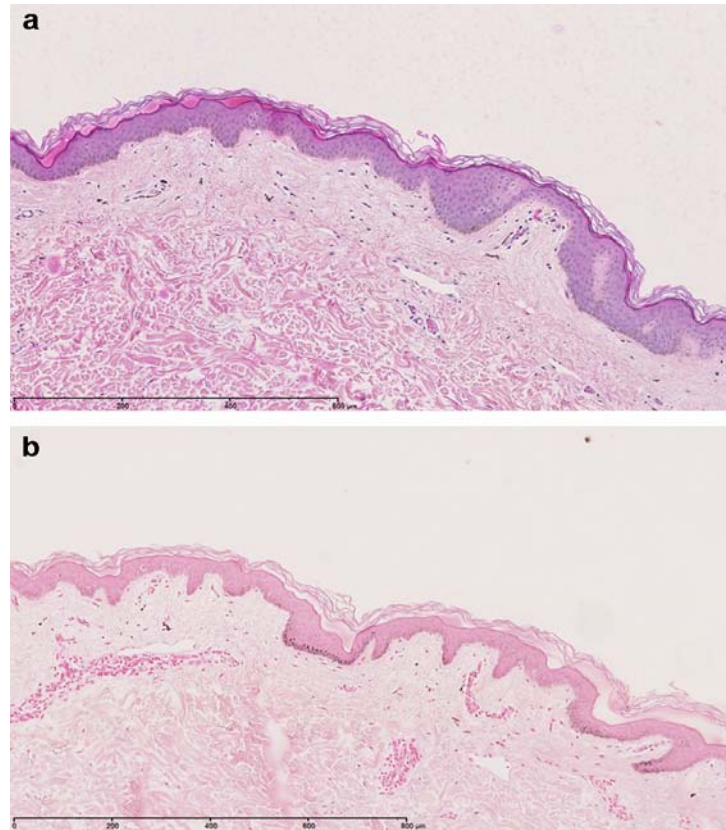


Figure 24 : Biopsie de peau en zone dépigmentée axillaire droite (a : HES×100 ; b : coloration de Fontana) : hypopigmentation des cellules de la couche basale. Nette diminution des mélanocytes qui persistent sous forme d'exceptionnelles cellules isolées. Aspect morphologique de vitiligo.

Un cas clinique publié par Giovanni Palazzo en janvier 2020 (159) d'un homme de 63 ans, en surpoids, sans comorbidité, s'est présenté pour un psoriasis en plaques principalement localisé à la paume et à la surface dorsale des mains en mai 2015.

Le traitement topique étant inefficace, un traitement systémique par cyclosporine a été administré jusqu'à la fin de 2016, mais a été interrompu en raison de l'augmentation de la pression artérielle systolique en l'absence d'amélioration clinique notable.

En janvier 2017, le patient a reçu du méthotrexate (10 mg/semaine sc suivi d'acide folique 24 h plus tard).

Après 17 semaines sous méthotrexate, il n'y avait pas d'amélioration clinique significative avec une atteinte significative et sévère de la surface dorsale des mains.

Compte tenu de cela, et après des examens de dépistage appropriés, le patient a reçu de l'adalimumab en avril 2017 (dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg toutes les deux semaines en commençant 1 semaine après la dose initiale).

Après 6 à 7 mois, une amélioration graduelle et cliniquement significative des symptômes a été observée, qui a duré 1 an (les paramètres des analyses sanguines de routine étaient toujours dans les limites normales, bien que les anticorps anti-adalimumab n'aient pas été mesurés).

Passé ce délai, l'efficacité de l'adalimumab a diminué. Les plaques sur les mains s'étaient améliorées, laissant des zones de vitiligo sur les paumes du patient, et une aggravation progressive des symptômes et l'apparition de plaques sur les coudes et les genoux ont été observées.

Le diagnostic de vitiligo a été posé sur la base d'un examen objectif, de l'absence d'antécédents familiaux et d'un bilan sanguin pour exclure d'autres affections (anémie, hyperthyroïdie et diabète). Tous ces examens étaient négatifs, renforçant un diagnostic de vitiligo.

En mai 2018, l'adalimumab a été arrêté et le patient a commencé un traitement par sécukinumab (300 mg par semaine pendant 4 semaines ; 300 mg par mois par la suite). Après 6 mois de traitement par sécukinumab, une amélioration clinique substantielle a été observée. Pendant ce temps, les zones de vitiligo ont subi une repigmentation progressive (Fig. 3). Après 1 an de traitement avec le sécukinumab, de petites zones de plaque sont restées dans le site des fléchisseurs avec une rémission complète dans la zone des extenseurs ainsi qu'une résolution presque complète des zones de dépigmentation.

2.1. Discussion :

Les données de notre cas clinique sont tout à fait comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Le TNF jouerait un rôle dans la destruction des mélanocytes en induisant leur apoptose ou en inhibant leur différenciation à partir de cellules souches(160) . Les cellules Th17 sont également impliquées dans la physiopathologie de ces lésions (161). L'expression du TNF au niveau des lésions de vitiligo est importante, notamment chez les patients ayant des lésions sévères (162). Ainsi, les anti-TNF ont été testés sur des séries limitées de patients atteints de vitiligo, donnant des résultats variables: efficacité dans deux cas sur dix traités par étanercept (162), inefficacité sur une série de six patients traités par les différents agents anti-TNF (infliximab, étanercept ou adalimumab) (163).

Inversement, la littérature signale l'apparition de lésions de vitiligo chez des patients ayant une maladie de Crohn(164), une rectocolite hémorragique(157) , un psoriasis(165) ou un rhumatisme psoriasique(166) et traités par adalimumab ou infliximab.

Ces lésions ont été observées après un délai variable de 6 mois à 2 ans (157).

Le sécukinumab a démontré un profil de tolérance favorable pendant 5 ans de traitement (167). Le profil d'innocuité du sécukinumab a été rapporté comme comparable à celui d'autres inhibiteurs de l'IL-17, bien toléré pendant au moins 5 ans de traitement et n'est généralement associé qu'à des effets secondaires bénins qui conduisent rarement à l'arrêt du traitement(168) .

3. Le pyoderma gangrenosum PG paradoxal :

Notre patient âgé de 41 ans, suivi pour SpA périphérique et enthésique évoluant depuis 2003 ayant présenté un échec aux cDMARDS, a été mis sous adalimumab depuis 08 ans à la dose de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée, associée au méthotrexate et à une corticothérapie.

8 ans après l'introduction de l'adalimumab le patient s'est présenté avec des ulcérations cutanées intéressant le poignet droit et la main gauche. Au niveau du poignet droit, la lésion est

ulcéreuse, nécrotique et entourée d'un halo érythémateux. Ses bords sont violacés, hypertrophiques et bien délimités. La lésion de la main gauche est située en regard de la métacarpo-phalangienne de l'index. Elle est bulleuse, tendue avec un contenu séro-hématique. Le tissu cutané environnant est érythémateux et infiltré.

Une biopsie cutanée a été faite au niveau du poignet droit et de la main gauche. L'étude histologique a mis en évidence un infiltrat dermique de cellules inflammatoires à prédominance de polynucléaires neutrophiles sans signes de vascularite. Le diagnostic de Pyoderma Gangrenosum a été retenu.

Un bilan étiologique a été effectué éliminant une autre cause de Pyoderma Gangrenosum à savoir une hémopathie maligne, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ou une polyarthrite rhumatoïde. Le bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-protéines citrullinées, Latex, Waaler-Rose, ANCA) était négatif.

Le lien de causalité de l'adalimumab, calculé selon la méthode française d'imputabilité, a trouvé un score 13, reflétant une association vraisemblable entre l'adalimumab et le développement du PG.

Devant le développement de cet effet paradoxal, nous avons estimé la nécessité de changer la classe thérapeutique de la biothérapie vers le Golimumab à la posologie de 50 mg/mois par voie sous cutanée. Sur deux mois de suivi, la cicatrisation des lésions ulcéreuses a été obtenue.

Nous rapportons un cas clinique publié par Benzaquen et al en 2016 (169) d'une patiente de 56 ans était adressée au service de dermatologie pour une ulcération douloureuse de la face antérieure de la jambe droite, à bordure érythémato-violacée et fond séropurulent, d'extension progressive depuis 4 semaines.

L'histologie cutanée montrait un épiderme ulcéré, avec pustule intra-cornée, une infiltration dermique massive de polynucléaires neutrophiles avec une vasculite leucocytoclasique.

La confrontation anatomo-clinique était en faveur d'un PG. La patiente présentait un rhumatisme psoriasique sévère, traité par adalimumab 40 mg par voie sous-cutané toutes les 2 semaines depuis 6 mois.

L'ensemble des examens complémentaires réalisés permettait d'éliminer les pathologies systémiques classiquement associées au PG : entérocolopathies inflammatoires, gammopathie monoclonale, néoplasie, etc.

Le lien de causalité de l'adalimumab, calculé selon la méthode française d'imputabilité, trouvait un score I2, reflétant une association plausible entre adalimumab et développement du PG.

L'adalimumab était remplacé par de l'ustékinumab 45 mg par voie sous-cutanée, ce qui permettait une guérison complète du PG après trois injections.

Nous rapportons également un cas clinique publié par Tan et al en novembre 2020(170) d'un homme de 48 ans avait une longue histoire de polyarthrite rhumatoïde séropositive. L'activité de sa maladie est restée élevée malgré le fait qu'il prenait du méthotrexate injectable à 20 mg par semaine et de l'hydroxychloroquine à 200 mg par jour. Une décision a été prise de commencer le biosimilaire adalimumab 40 mg toutes les deux semaines, en plus du méthotrexate et de l'hydroxychloroquine.

Après deux doses d'adalimumab, il a développé de multiples cloques et ulcères aux deux mains et à la nuque sans maladie systémique. Aucun autre médicament récent n'avait été initié. Il a été adressé en urgence à des dermatologues. L'examen a révélé plusieurs ulcères avec une granulation fraîche et des bords asymétriques sur la face dorsale des mains . Le dépistage immunologique incluant le dépistage des vascularites et les anticorps anti-pemphigoïde bulleux était négatif. Le dépistage sanguin et la porphyrurie urinaire étaient également négatifs.

La biopsie cutanée a montré un défaut épidermique de pleine épaisseur avec formation de tissu de granulation. Il y avait une inflammation lymphohistiocytaire périvasculaire superficielle et profonde avec des neutrophiles et occasionnellement des éosinophiles et des plasmocytes. Aucun signe de vascularite n'a été observé. L'immunofluorescence directe de la peau périlésionnelle était négative pour les auto-anticorps cutanés.

Les résultats de la biopsie cutanée n'étant pas concluants, l'adalimumab a été réintroduit. Malheureusement, après une dose unique d'adalimumab, le patient a développé des ulcérations similaires dans la même distribution que précédemment.

L'adalimumab a été immédiatement arrêté et le patient a commencé un court traitement par prednisolone, ce qui a permis une résolution complète des ulcères.

Suite à sa deuxième présentation, il a été conclu que la cause de sa manifestation dermatologique était l'adalimumab. D'autres avis ont été demandés à des dermatologues et à un histopathologiste. Un diagnostic de pyoderma gangrenosum induit par l'adalimumab biosimilaire a été posé.

3.1. Discussion :


Le pyoderma gangrenosum est une affection dermatologique ulcéreuse rare d'étiologie inconnue. Elle est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes sous-jacentes et la présentation clinique varie selon les individus.

Plusieurs études récentes ont montré des résultats thérapeutiques positifs chez les patients atteints de pyoderma gangrenosum traités par anti-TNF, en particulier dans les cas réfractaires. Ces preuves offrent une alternative aux autres immunosuppresseurs systémiques qui sont contre-indiqués chez certains patients, bien qu'en tant qu'utilisation non autorisée.


Malheureusement, la plupart de ces cas utilisent une thérapie concomitante telle que les corticostéroïdes avec TNFi dans le traitement du pyoderma gangrenosum. C'est un facteur de confusion majeur car il masque les profils d'efficacité et de sécurité de l'anti-TNF en monothérapie(171),(172).

Notre cas clinique ainsi que ceux rapportés par les données de littérature démontrent clairement que l'adalimumab peut induire un pyoderma gangrenosum, ce qui suggère que l'anti-TNF peut avoir des propriétés à double tranchant.

La physiopathologie de ces manifestations paradoxales n'est pas encore bien déterminée. L'inhibition du TNF α stimulerait la synthèse d'interféron alpha et d'interleukine 23 (IL23), à l'origine des réactions paradoxales. Une étude de Guenova et al. a trouvé une surexpression de l'IL23 sur des tissus de PG. Un traitement par ustékinumab permettait une régression significative de l'expression de l'IL23 et une guérison du PG après 14 semaines de traitement.



CONCLUSION



Les biothérapies font désormais partie de l'arsenal thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques et sont utilisées en pratique quotidienne. Dans les SpA l'irruption des thérapies ciblées a révolutionné leur prise en charge, en assurant une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

Ces agents biologiques exercent une immunothérapie sélective et hautement efficace. Ils nécessitent un bilan initial, répondent à des règles de prescription précises et font l'objet d'un suivi rigoureux. Une vigilance particulière sur les complications infectieuses est recommandée.

Ces traitements font l'objet d'autre part d'une surveillance sur les risques de leur administration au long cours, notamment l'apparition d'effets paradoxaux.

Les réactions paradoxales pendant le traitement par un agent biologique sont définies comme l'apparition ou l'exacerbation d'un état pathologique qui répond habituellement à cette classe de biomédicament tout en traitant un patient pour une autre condition.

Dans notre étude, des effets paradoxaux pendant le traitement par anti-TNF α ont été observés chez trois patients suivis en rhumatologie pour SpA : un patient a développé un psoriasis pustuleux palmo plantaire, le deuxième un vitiligo, quant au troisième, il a présenté un pyoderma gangrenosum.

Nous avons soutenu l'origine iatrogène de ces états pathologiques en répondant aux critères d'imputabilité des médicaments qui sont d'ordre chronologique, sémiologique et bibliographique.

Concernant la prise en charge de ces effets paradoxaux chez nos patients, nous avons opté pour le switch des classes thérapeutiques en association avec un traitement symptomatique des lésions cutanées, obtenant ainsi une évolution favorable des réactions paradoxales et un bon contrôle de la maladie sous-jacente.



Résumé :

Les biothérapies sont des traitements ciblés immunomodulateurs qui sont en plein essor et largement prescrites en rhumatologie dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques. L'utilisation quotidienne de ces thérapies ciblées se fait en direction de cinq cibles principales, dont la plus visée est actuellement le TNF α .

Le développement de la biothérapie, il y a une vingtaine d'années, a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires, cependant leur instauration n'est pas dénuée d'effets indésirables, à savoir le développement d'effets paradoxaux pendant le traitement par les biomédicaments.

L'objectif de ce travail est de décrire les différents effets paradoxaux développés pendant le traitement de rhumatismes inflammatoires chroniques par les agents biologiques, d'étudier le lien de causalité entre l'apparition de ces réactions et le traitement par biothérapies, ainsi que de définir les grandes lignes directives de leur prise en charge.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude rétrospective de trois cas de patients suivis au service de Rhumatologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, pour spondyloarthrite ankylosante traitée par anti-TNF α .

Nos patients ont développé respectivement un psoriasis paradoxal pustuleux palmo-plantaire, un vitiligo et un pyoderma gangrenosum. Nous avons étudié le lien de causalité entre ces réactions paradoxales et le traitement par anti-TNF α en analysant les critères d'imputabilité d'ordre chronologique, sémiologique et bibliographique.

Concernant la démarche thérapeutique face aux effets paradoxaux, nous avons adopté les recommandations de la société marocaine de rhumatologie SMR concernant l'intolérance à un premier anti-TNF α qui consistent en la rotation vers un second agent biologique. Nous avons obtenu, suivant cette démarche, une résolution des réactions paradoxales avec un contrôle de la SpA.

Nous avons comparé nos cas de patients avec des cas cliniques rapportés par les données de littérature, nous avons conclu à une concordance entre les différentes études, confirmant les propriétés des anti-TNF α à double tranchant.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des effets paradoxaux au cours du traitement par biothérapie, ainsi que l'élaboration de score d'estimation du risque de leur développement pourraient être ultimement important pour prévenir l'apparition de ces réactions paradoxales.

Abstract :

Biotherapies are immunomodulatory targeted therapies that are rapidly expanding and widely prescribed in rheumatology for chronic inflammatory rheumatism. The daily use of these targeted therapies is directed towards five main targets, the most targeted of which is currently TNF α .

The development of biotherapy, about twenty years ago, has revolutionized the management of inflammatory diseases; however their introduction is not without adverse effects, namely the development of paradoxical effects during treatment with biomedicines.

The objective of this work is to describe the different paradoxical effects developed during the treatment of chronic inflammatory rheumatism by biological agents, to study the causal link between the appearance of these reactions and the treatment by biotherapies, as well as to define the main guidelines for their management.

To this end, we conducted a retrospective study of three cases of patients followed at the rheumatology department of the Avicenne Military Hospital in Marrakech, for ankylosing spondylitis treated with anti-TNF α .

Our patients developed palmoplantar pustular paradoxical psoriasis, vitiligo and pyoderma gangrenosum respectively. We studied the causal link between these paradoxical reactions and anti-TNF α treatment by analyzing the chronological, semiological and bibliographical criteria of imputability.

Concerning the therapeutic approach to paradoxical effects, we adopted the recommendations of the Moroccan Society of Rheumatology SMR concerning intolerance to a first anti-TNF, which consisted of rotation towards a second biological agent. Following this approach, we obtained a resolution of paradoxical reactions with control of SpA.

We compared our patient cases with clinical cases reported in the literature and concluded that the different studies were consistent, confirming the double-edged properties of anti-TNF.

A better understanding of the pathophysiology of paradoxical effects during biotherapy treatment, as well as the development of risk estimation scores for their development, could ultimately be important to prevent the occurrence of these paradoxical reactions.

ملخص:

العلاجات الحيوية هي علاجات تستهدف تعديل المناعة والتي تتوسع بسرعة ويتم وصفها على نطاق واسع في أمراض الروماتيزم للروماتيزم الالتهابي المزمن. يتم توجيه الاستخدام اليومي لهذه العلاجات المستهدفة نحو خمسة أهداف رئيسية، وأكثرها استهدافاً هو $TNF\alpha$ حالياً..

أحدث تطور العلاج الحيوي، منذ حوالي عشرين عاماً، ثورة في إدارة الأمراض الالتهابية، ولكن إدخالها لا يخلو من الآثار الضارة، كتطور التأثيرات المتناقضة أثناء العلاج بالأدوية الحيوية.

الهدف من هذا العمل هو وصف التأثيرات المتناقضة المختلفة التي تطورت أثناء علاج الروماتيزم الالتهابي المزمن بالعوامل البيولوجية ، ودراسة العلاقة السببية بين ظهور هذه التفاعلات والعلاج بالعلاجات الحيوية ، وكذلك تحديد المبادئ التوجيهية الرئيسية لإدارتهم.

تحقيقاً لهذه الغاية ، أجرينا دراسة بأثر رجعي لثلاث حالات من المرضى تمت متابعتهم في قسم الروماتيزم

بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش ، من أجل التهاب الفقرات التصليبي المعالج بمضاد $TNF\alpha$.

طور مرضانا الصدفية النخاعية البثرية البثرية المتناقضة والبهاق وتقيح الجلد الغنغريني على التوالي. لقد

درسنا العلاقة السببية بين هذه التفاعلات المتناقضة والعلاج المضاد لـ $TNF\alpha$ من خلال تحليل معايير التبعية الكرونولوجية والسيميولوجية والبيولوجية.

فيما يتعلق بالمقاربة العلاجية للتأثيرات المتناقضة ، فقد اعتمدنا توصيات الجمعية المغربية لأمراض

الروماتيزم SMR بشأن عدم تحمل أول مضاد لعامل $TNF\alpha$ ، و التي تكمن في تغيير العلاج نحو عامل بيولوجي

ثان. باتباع هذا النهج ، حصلنا على حل للتفاعلات المتناقضة مع التحكم في التهاب الفقرات التصليبي. SpA

قارنا حالات المرضى لدينا مع الحالات السريرية المبلغ عنها في الأدبيات وخلصنا إلى أن الدراسات

المختلفة كانت متناقضة ، مما يؤكد الخصائص ذات الحدين لمضاد TNF .

قد يكون الفهم الأفضل للفيزيولوجيا المرضية للتأثيرات المتناقضة أثناء العلاج بالعلاج الحيوي ، بالإضافة

إلى تطوير درجات تقدير المخاطر ، مهماً لمنع حدوث هذه التفاعلات المتناقضة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al.**
Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter.* 2013;164(5):e413-428.
2. **Athimni S, Bouden S, Saidane O, Ben Aissa R, Tekaya A, Tekaya R, et al.**
Risque infectieux associé aux rhumatismes inflammatoires chroniques sous biothérapies. *Revue du Rhumatisme.* 1 déc 2020;87:A279-80.
3. **Edwards IR, Aronson JK.**
Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet.* oct 2000;356(9237):1255-9.
4. **Bannwarth B.**
Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Revue du Rhumatisme Monographies.* avr 2010;77(2):173-5.
5. **Perronne L, Lacout A, Le Breton C, Peretti I, Carlier R, Amoretti N, et al.**
Imagerie des spondyloarthrites. *EMC – Radiologie et imagerie médicale – musculosquelettique – neurologique – maxillofaciale* 2020;0(0):1-17 [Article 31-310-A-10].
6. **High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis | NEJM [Internet]. [cité 30 août 2021].**
Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197304052881403>
7. **Ankylosing spondylitis – The Lancet [Internet]. [cité 29 août 2021].**
Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60635-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60635-7/fulltext)
8. **Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA.**
Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406182>. Massachusetts Medical Society; 2016 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1406182>
9. **Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis – Braun – 1995 – Arthritis & Rheumatism – Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 sept 2021].**
Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780380407>
10. **GRATACÓS J, COLLADO A, FILELLA X, SANMARTÍ R, CAÑETE J, LLENA J, et al.**
SERUM CYTOKINES (IL-6, TNF- α , IL-1 β AND IFN- γ) IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: A CLOSE CORRELATION BETWEEN SERUM IL-6 AND DISEASE ACTIVITY AND SEVERITY. *Rheumatology.* 1 oct 1994;33(10):927-31.

11. **Tam L-S, Gu J, Yu D.**
Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2010;6(7):399-405.
12. **What Is SI Joint Dysfunction? [Internet]. SI-BONE. [cité 1 oct 2021].**
Disponible sur: <https://si-bone.com/si-joint-faqs/what-is-si-joint-dysfunction>
13. **Benjamin M, McGonagle D.**
The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* nov 2001;199(Pt 5):503-26.
14. **Bollow M, Fischer T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al.**
Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* févr 2000;59(2):135-40.
15. **Lacout A, Rousselin B, Pelage J-P.**
CT and MRI of spine and sacroiliac involvement in spondyloarthropathy. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2008;191(4):1016-23.
16. **Lata M, Hettinghouse AS, Liu C.**
Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis. *Ann NY Acad Sci.* avr 2019;1442(1):5-16.
17. **Tsukazaki H, Kaito T.**
The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *IJMS.* 3 sept 2020;21(17):6401.
18. **Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties.**
[Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur:
<https://reference.medscape.com/medline/abstract/17907227>
19. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al.**
The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):777-83.
20. **Kemta Lekpa F, Lenczner G, Farrenq V, Claudepierre P.**
[Optimized use of cross-sectional imaging for the early diagnosis and management of ankylosing spondyloarthropathy]. *J Radiol.* janv 2010;91(1 Pt 2):162-72.

21. **Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.**
A proposal for modification of the New York criteria – PubMed [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231933/>
22. **[Criteria of the classification of spondylarthropathies]. [Internet].**
[cité 8 sept 2021]. Disponible sur:
<https://reference.medscape.com/medline/abstract/2181618>
23. **Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al.**
The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* oct 1991;34(10):1218-27.
24. **Ozgoemen S, Akgul O, Khan MA.**
Mnemonic for assessment of the spondyloarthritis international society criteria. *J Rheumatol.* sept 2010;37(9):1978.
25. **Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al.**
The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 janv 2011;70(1):25-31.
26. **López–Medina C, Moltó A.**
Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* avr 2018;32(2):241-53.
27. **Caffrey MF, James DC.**
Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature.* 9 mars 1973;242(5393):121.
28. **Reveille JD.**
Epidemiology of Spondyloarthritis in North America. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1 avr 2011;341(4):284-6.
29. **Age at disease onset and diagnosis delay in HLA–B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis – PubMed [Internet].** [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634937/>
30. **Masson E.**
Spondylarthrite ankylosante [Internet]. EM–Consulte. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/212337/spondylarthrite-ankylosante>

31. **Bayraktar D, Yuksel Karsli T, Ozer Kaya D, Sarac DC, Gucenmez S, Gercik O, et al.**
Is the international physical activity questionnaire (IPAQ) a valid assessment tool for measuring physical activity of patients with axial spondyloarthritis? *Musculoskeletal Science and Practice*. 1 oct 2021;55:102418.
32. **PRIME PubMed | Seronegative spondarthritis associated with Takayasu's arteritis [Internet].**
[cité 2 oct 2021]. Disponible sur:
http://www.nlm.medscape.idmu.unboundmedicine.unboundmedicine.com/medline/citation/2899992/Seronegative_spondarthritis_associated_with_Takayasu's_arteritis_
33. **Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S.**
A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol*. avr 1999;26(4):988-92.
34. **Taylor HG, Gadd R, Beswick EJ, Venkateswaran M, Dawes PT.**
Quantitative radio-isotope scanning in ankylosing spondylitis: a clinical, laboratory and computerised tomographic study. *Scand J Rheumatol*. 1 janv 1991;20(4):274-9.
35. **Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. [Internet]. [cité 2 oct 2021].**
Disponible sur: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/15051621>
36. **Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al.**
2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):948-59.
37. **D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al.**
How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. août 2011;70(8):1433-40.
38. **Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al.**
Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. oct 2009;68(10):1520-7.
39. **Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, Heijde D van der, D'Agostino MA, et al.**
EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juill 2015;74(7):1327-39.

40. **Bahiri R, Ichchou L, Bezza A, Khalil A, Sedrati B, Larhrissi S, et al.**
Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave. :16.
41. **Prevalence and Characteristics of Lung Involvement on High Resolution Computed Tomography in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review [Internet].** [cité 3 oct 2021].
Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2012/965956/>
42. **Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis — Amsterdam UMC – Vrije Universiteit Amsterdam [Internet].** [cité 3 oct 2021].
Disponible sur: <https://research.vumc.nl/en/publications/management-and-evaluation-of-extra-articular-manifestations-in-sp>
43. **EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].** [cité 3 oct 2021].
Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/76/1/17>
44. **Magrey MN, Lewis S, Asim Khan M.**
Utility of DXA scanning and risk factors for osteoporosis in ankylosing spondylitis—A prospective study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 août 2016;46(1):88-94.
45. **Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O.**
A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 1 nov 2015;74(11):1990-5.
46. **Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. – Abstract – Europe PMC [Internet].** [cité 3 sept 2021].
Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/20028728>
47. **Haroon N, Kim T-H, Inman RD.**
NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2012;71(10):1593-5.
48. **An overview of investigational new drugs for treating ankylosing spondylitis – PubMed [Internet].** [cité 3 sept 2021].
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561014/>

49. **International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. (A Review) – INN Working Document 05.179. Update 2011 [Internet]. [cité 3 sept 2021].** Disponible sur: <http://digicollection.org/hss/fr/m/abstract/Js19119en/>
50. **Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, et al.** 2016 update of the ASAS–EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2017;76(6):978-91.
51. **Rios Rodriguez V, Poddubnyy D.** Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis: current evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. 1 août 2017;9(8):197-210.
52. **Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review – Xenofon Baraliakos, Lianne S. Gensler, Salvatore D’Angelo, Florenzo Iannone, Ennio G. Favalli, Natasha de Peyrecave, Simone E. Auteri, Roberto Caporali, 2020 [Internet]. [cité 4 sept 2021].** Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X20906040>
53. **Wending D, Verhoeven F, Prati C.** Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert opinion on biological therapy*. 2019;
54. **Menegatti S, Bianchi E, Rogge L.** Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:382.
55. **Chu W–M.** Tumor necrosis factor. *Cancer Lett*. 28 janv 2013;328(2):222-5.
56. **McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al.** Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. août 2007;11(28):1-158, iii-iv.
57. **Nanes MS.** Tumor necrosis factor- α : molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*. 4 déc 2003;321:1-15.
58. **Frontiers | Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis | Immunology [Internet]. [cité 5 sept 2021].** Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00048/full>

59. **Silva LC, Ortigosa LC, Benard G.**
Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy*. 1 nov 2010;2(6):817-33.
60. **Sedger LM, McDermott MF.**
TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 1 août 2014;25(4):453-72.
61. **Viguié M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F.**
Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert review of clinical immunology*. 1 juill 2009;5:421-31.
62. **Puig L.**
Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. In: Puig L, Gulliver W, éditeurs. *Current Problems in Dermatology* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 49-63. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/479475>
63. **Edwards IR, Aronson JK.**
Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 7 oct 2000;356(9237):1255-9.
64. **Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E.**
Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2008;31(1):21-37.
65. **Po A, Kendall M.**
Causality assessment of adverse drug effects: when is rechallenge ethically acceptable? *The Lancet*. 1999; Aug 21;354(9179):683. doi: 10.1016/S0140-6736(05)77665-0.
66. **Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A.**
The use of evidence in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 avr 2001;57(1):89-91.
67. **Anecdotes that provide definitive evidence – PubMed [Internet]. [cité 9 sept 2021].**
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17170419/>
68. **Bégaud B, Jc E, Jouglard J, Lagier G.**
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *undefined* [Internet]. 1985 [cité 9 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Imputabilit%C3%A9-des-effets-inattendus-ou-toxiques-des-B%C3%A9gaud-Jc/283de65b7a999cd7b04c65d9dda626ca3a0886ae>

69. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al.**
A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.
70. **Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF.**
Can Decisional Algorithms Replace Global Introspection in the Individual Causality Assessment of Spontaneously Reported ADRs? *Drug-Safety.* 1 août 2006;29(8):697-702.
71. **Dernis E.**
[Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies. :3. Repères pratiques Thérapeutique 17 AVRIL 2012
72. **Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al.**
Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* sept 2003;62(9):829-34.
73. **Dereure O, Guillot B, Jorgensen C, Cohen J-D, Combes B, Guilhou J-J.**
Psoriatic lesions induced by antitumor necrosis factor- α treatment: two cases. *Br J Dermatol.* août 2004;151(2):506-7.
74. **Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. – Abstract – Europe PMC [Internet].**
[cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/18385277>
75. **Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G.**
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.* 1 janv 2008;9(1):1-14.
76. **Collamer AN, Battafarano DF.**
Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 1 déc 2010;40(3):233-40.
77. **Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al.**
Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med.* 4 juill 2005;202(1):135-43.

78. **Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougérolles A, et al.**
Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med.* 1 juill 2007;13(7):836-42.
79. **Ma H-L, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al.**
Tumor necrosis factor α blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(2):430-40.
80. **Mylonas A, Conrad C.**
Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol.* 2018;9:2746.
81. **Hidradenitis suppurativa associated with systemic lupus eryt... □: Medicine [Internet]. [cité 11 sept 2021].**
Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/03230/Hidradenitis_suppurativa_associated_with_systemic.31.aspx
82. **Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial – PubMed [Internet]. [cité 11 sept 2021].**
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23247938/>
83. **Hidradenitis suppurativa (HS):**
An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases – *Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. [cité 11 sept 2021].* Disponible sur: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)00066-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)00066-9/fulltext)
84. **Beraldo RF, Marcondes MB, Baima JP, Barros JR, Ramdeen M, Saad-Hossne R, et al.**
<p>Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn’s Disease?</p>. *CEG.* 19 août 2020;13:293-8.
85. **Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bottaro M, Cohen J-D, et al.**
Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol.* juin 2016;74(6):1153-9.
86. **Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al.**
Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine.* oct 2012;79(5):457-63.

87. **Paradoxical ulcerative colitis during adalimumab treatment of psoriasis resolved by switch to ustekinumab [A G A Kolios L Biedermann A Weber A A Navarini J Meier Antonio Cozzio L E French]** [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: https://research.kssg.ch/Publikationen/Antonio_Cozzio/75806/ASC-title/L-de
88. **Infliximab Therapy for Refractory Uveitis: 2-Year Results of a Prospective Trial | Ophthalmology | JAMA Ophthalmology | JAMA Network** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/423469>
89. **Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study | Annals of the Rheumatic Diseases** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/68/5/696>
90. **Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept – Braun – 2005 – Arthritis & Rheumatism – Wiley Online Library** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21197>
91. **Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F.**
Les anti-Tnf peuvent-ils induire des scléro-uvéites ? Journal Français d'Ophthalmologie. 1 sept 2009;32(7):511.e1-511.e6.
92. **Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? | Rheumatology | Oxford Academic** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/5/731/1787796>
93. **Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study – Lim – 2007 – Arthritis & Rheumatism – Wiley Online Library** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22918>
94. **New Onset of Uveitis During Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment for Rheumatic Diseases – ScienceDirect** [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017211001466?via%3Dihub>
95. **Lee S, Park YJ, Lee JY.**
The Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors on Uveitis in Patients with Ankylosing Spondylitis. J Korean Med Sci. 1 nov 2019;34(42):e278.

96. **Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T.**
Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:192.

97. **Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis:**
Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry – Foeldvari – 2015 – *Arthritis Care & Research – Wiley Online Library* [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22613>

98. **Infliximab for the treatment of active scleritis – Canadian Journal of Ophthalmology [Internet].** [cité 12 sept 2021].
Disponible sur: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(09\)80226-3/pdf](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(09)80226-3/pdf)

99. **Scleritis: A Paradoxical Effect of Etanercept? Etanercept-associated Inflammatory Eye Disease | The Journal of Rheumatology [Internet].** [cité 12 sept 2021].
Disponible sur: <https://www.jrheum.org/content/39/2/233>

100. **Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, Giles TR, Pasadhika S, Lee ST, et al.**
Rituximab Therapy for Refractory Scleritis: Results of a Phase I/II Dose-Ranging, Randomized, Clinical Trial. *Ophthalmology.* 1 oct 2014;121(10):1885-91.

101. **Toussirot É, Pertuiset É.**
Agents anti-TNF α et sarcoïdose. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2010;31(12):82837.

102. **Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet].** [cité 12 sept 2021].
Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200603-402OC>

103. **Baughman RP, Judson MA, Costabel U, duBois RM, Drent M, Kavuru M, et al.**
RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF INFlixIMAB IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY SARCOIDOSIS. *CHEST.* 1 oct 2005;128(4):202S.

104. **Lamrock E, Brown P.**
Development of cutaneous sarcoidosis during treatment with tumour necrosis alpha factor antagonists. *Australas J Dermatol.* 1 nov 2012;53(4):e87-90.

105. **Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases | Rheumatology | Oxford Academic [Internet]. [cité 12 sept 2021].**
Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/48/8/883/1784971>

106. **Toussirot É, Aubin F.**
Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 1 juill 2016;2(2):e000239.

107. **Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V.**
Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 2011;65(3):473-91.

108. **Ramírez-Hernández M, Marras C, Martínez-Escribano JA.**
Infliximab-Induced Vitiligo. *DRM*. 2005;210(1):79-80.

109. **Posada C, Flórez Á, Batalla A, Alcázar JJ, Carpio D.**
Vitiligo during Treatment of Crohn's Disease with Adalimumab: Adverse Effect or Co-Occurrence. *CDE*. 2011;3(1):28-31.

110. **Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H, et al.**
New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(1):181-6.

111. **McPhie ML, Kirchhof MG.**
Pyoderma gangrenosum treated with secukinumab: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 1 janv 2020;8:2050313X20940430.

112. **Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG.**
Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): An updated review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2015;73(4):691-8.

113. **Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, et al.**
Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. oct 2014;178(1):48-56.

114. **Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS.**
Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 1 juin 2017;18(3):355-72.

115. **Vestita M, Guida S, Mazzoccoli S, Loconsole F, Foti C.**
Late paradoxical development of pyoderma gangrenosum in a psoriasis patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol.* 1 mai 2015;25(3):272-3.
116. **Wendling D, Brinster A, Sondag M, Verhoeven F, Prati C.**
Effets “paradoxaux” des biomédicaments anti-TNF. *MISE AU POINT.* :4. *La Lettre du Rhumatologue* · No 402-403 – mai-juin 2014
117. **Locatelli F, Wendling D, Aubin F.**
Conduite à tenir devant une dermatose survenant sous anti-TNF. *MISE AU POINT.* :5. *La Lettre du Rhumatologue* · No 389 – février 2013
118. **Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D.**
Sarcoidosis occurring during anti-TNF- α treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2008;26(3):471-5.
119. **Vigne C, Tebib J-G, Pacheco Y, Coury F.**
Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF- α therapy. *Joint Bone Spine.* 1 janv 2013;80(1):104-7.
120. **Toussirot E, Pertuiset E.**
[TNF α blocking agents and sarcoidosis: an update]. *Rev Med Interne.* déc 2010;31(12):828-37.
121. **Ratnarathorn M, Raychaudhuri SP, Naguwa S.**
Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-tnf agents. *Indian J Dermatol.* 1 nov 2011;56(6):752-4.
122. **Pulmonary Nodulosis and Aseptic Granulomatous Lung Disease Occurring in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Tumor Necrosis Factor- α -Blocking Agent: A Case Series | The Journal of Rheumatology [Internet]. [cité 5 oct 2021].**
Disponible sur: <https://www.jrheum.org/content/36/11/2421>
123. **Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 16 sept 2021].** Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/72/7/1149>
124. **Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 16 sept 2021].**

Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/70/1/157>

125. **van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al.** 2016 update of the ASAS–EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):978-91.
126. **Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H.** Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Research & Therapy.* 16 juin 2010;12(3):R117.
127. **Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].** [cité 16 sept 2021].
Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/70/1/47>
128. **The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].** [cité 16 sept 2021].
Disponible sur: https://ard.bmj.com/content/68/Suppl_2/ii1
129. **Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ.** Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 1 janv 2015;1(1):e000017.
130. **Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Diaz del Campo P, Balsa A, Gratacós J.** Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open.* oct 2017;3(2):e000524.
131. **Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al.** Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology.* 1 avr 2011;50(4):714-20.
132. **Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. – Abstract – Europe PMC [Internet].** [cité 4 oct 2021].
Disponible sur: <https://europepmc.org/article/PMC/1906816>

133. **Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis – Ribeiro – 2013 – Arthritis Care & Research – Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 oct 2021].** Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.21838>

134. **Sancho–Serra M del C, Simarro M, Castells M.**
Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol.* avr 2011;41(4):1004-13.

135. **(PDF) Allergy to monoclonal antibodies: cutting–edge desensitization methods for cutting–edge therapies [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/51859822_Allergy_to_monoclonal_antibodies_cutting–edge_desensitization_methods_for_cutting–edge_therapies

136. **Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet’s Disease – ScienceDirect [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642017333900>

137. **Sloane D, Govindarajulu U, Harrow–Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al.**
Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2016;4(3):497-504.

138. **Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC.**
Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2009;124(6):1259-66.

139. **Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases – PubMed [Internet]. [cité 5 oct 2021].**
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502492/>

140. **Yang BC, Castells MC.**
Rituximab hypersensitivity and desensitization: a personalized approach to treat cancer and connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* juill 2019;123(1):11-5.

141. **Bavbek S, Aydın Ö, Ataman S, Cahill K, Castells Guitart M.**
Injection–site reaction to etanercept: Role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy.* 21 avr 2011;66:1256-7.

142. **Bavbek S, Ataman Ş, Bankova L, Castells M.**
Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr).* juin 2013;41(3):204-6.

143. **Makowska J, Lewandowska-Polak A.**
Desensitization to biological agents used in rheumatology. *Reumatologia*. 2020;58(1):25-33.
144. **Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. – Abstract – Europe PMC [Internet]. [cité 5 oct 2021].**
Disponible sur: <http://europepmc.org/article/MED/25725941>
145. **Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect – ScienceDirect [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1873994610002217>
146. **Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study | Inflammatory Bowel Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur:**
<https://academic.oup.com/ibdjournal/article/22/4/894/4561785>
147. **Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. – Abstract – Europe PMC [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/24099467>
148. **Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease | NEJM [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur:**
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602773>
149. **Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al.**
Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 14 janv 2010;362(2):118-28.
150. **Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G.**
Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2012;36(4):312-23.
151. **Letter: dermatological complications with therapy for inflammatory bowel disease – Mihály – 2014 – Alimentary Pharmacology & Therapeutics – Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12566>

152. **Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al.**
Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2019;49(6):664-80.
153. **Caproni M, Antiga E, Volpi W, Verdelli A, Venegoni L, Quaglino P, et al.**
The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):275-8.
154. **Vasconcellos JB de, Pereira D do N, Vargas TJ de S, Levy RA, Pinheiro G da RC, Cursi ÍB.**
Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis*. *An Bras Dermatol.* oct 2016;91:137-9.
155. **Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A.**
Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: A paradoxical adverse reaction. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(8):2513-8.
156. **SciELO – Brazil – Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis – A case report Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis – A case report [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://www.scielo.br/j/abd/a/MsCy5zzcZYTSHHTTxyq96MM/>
157. **Vitiligo in a patient receiving infliximab for chronic plaque psoriasis. – Abstract – Europe PMC [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/30994249>
158. **[Occurrence of vitiligo in a patient with ankylosing spondylitis receiving adalimumab]. [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/24315228>
159. **Palazzo G.**
Resolution of post-adalimumab vitiligo with secukinumab in a patient with psoriasis vulgaris. *Oxford Medical Case Reports.* 31 janv 2020;2020(1):omz134.
160. **TNF- α Genetic Predisposition and Higher Expression of Inflammatory Pathway Components in Keratoconus | IOVS | ARVO Journals [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2643975>
161. **Th17 Cells and Activated Dendritic Cells Are Increased in Vitiligo Lesions [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018907>

162. **Kim NH, Torchia D, Rouhani P, Roberts B, Romanelli P.**
Tumor necrosis factor- α in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* sept 2011;30(3):225-7.
163. **Burlando M, Muracchioli A, Cozzani E, Parodi A.**
Psoriasis, Vitiligo, and Biologic Therapy: Case Report and Narrative Review. *Case Rep Dermatol.* 16 juill 2021;13(2):372-8.
164. **Development of Vitiligo during Treatment with Adalimumab: A Plausible or Paradoxical Response? – Abstract – Europe PMC [Internet]. [cité 4 oct 2021].**
Disponible sur: <http://europepmc.org/article/PMC/4622902>
165. **Smith DI, Heffernan MP.**
Vitiligo after the resolution of psoriatic plaques during treatment with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.* févr 2008;58(2 Suppl):S50-52.
166. **Lahita RG, Vernace MA.**
Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol.* mars 2011;38(3):579-80.
167. **Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, et al.**
Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2018;32(9):1507-14.
168. **Ej Y, Km B, W L.**
Secukinumab in the treatment of psoriasis: patient selection and perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 1 oct 2018;Volume 8:75-82.
169. **Benzaquen M-J, Monnier J, Beaussault Y, Rouby F, Berbis P.**
Pyoderma gangrenosum paradoxal induit par l'adalimumab chez un patient psoriasique : efficacité de l'ustékinumab. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 déc 2016;143(12, Supplement):S252.
170. **Tan Y, Kavaklieva S, Wood F.**
Pyoderma gangrenosum induced by adalimumab in a seropositive rheumatoid arthritis patient: a paradoxical effect of adalimumab? *Rheumatology.* 2 août 2021;60(8):e288-9.

171. **Rousset L, de Masson A, Begon E, Villani A, Battistella M, Rybojad M, et al.**
Tumor necrosis factor- α inhibitors for the treatment of pyoderma gangrenosum not associated with inflammatory bowel diseases: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* avr 2019;80(4):1141-3.
172. **Yamasaki K, Yamanaka K, Zhao Y, Iwano S, Takei K, Suzuki K, et al.**
Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: Twenty-six-week phase 3 open-label study. *The Journal of dermatology.* 2020;

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

التأثيرات المتناقضة للعلاج الحيوي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/12/06
من طرف

السيدة فاطمة الزهراء بنعظيم

المزداة في 11 يوليوز 1995 برأس عين الرحامنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التأثيرات المتناقضة - العلاج الحيوي - التهاب الفقرات التصلبي

اللجنة

الرئيس

ر. نعمان

السيد

أستاذ في أمراض الروماتيزم

المشرف

م. غازي

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الروماتيزم

ح. قصيف

السيد

أستاذ في الطب الباطني

س. أمل

السيد

أستاذ في طب الأمراض الجلدية

الحكام