

# Immunothérapies ciblées

Maladies inflammatoires  
et auto-immunes

**Jean Sibia**

**Alain Cantagrel, Bernard Combe,**

**Bruno Fautrel, Éric Hachulla,**

**Denis Jullien, Xavier Mariette**

pour le Club Rhumatismes et Inflammations

SS Précis

*Lavoisier*  
Médecine  
SCIENCES

## Chez le même éditeur

*Harrison – Principes de médecine interne*, par A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo et D.L. Longo

*Traité des maladies et syndromes systémiques*, par L. Guillevin, O. Meyer, É. Hachulla et J. Sibia

*Le Livre de l'interne – Rhumatologie*, par D. Bontoux

*Le livre de l'interne – Médecine interne*, par L. Guillevin

*Traité de médecine*, par P. Godeau, S. Herson et J.-C. Piette

*Petite encyclopédie médicale Hamburger*, par M. Leporrier

*Guide du bon usage du médicament*, par G. Bouvenot et C. Caulin

# Immunothérapies ciblées

Maladies inflammatoires et auto-immunes

Jean Sibilis

et Alain Cantagrel, Bernard Combe, Bruno Fautrel,  
Éric Hachulla, Denis Jullien, Xavier Mariette  
pour le Club Rhumatismes et Inflammations

US Précis

**Lavoisier**  
Médecine  
SCIENCES  
editions.lavoisier.fr

### **Avertissement au lecteur**

Les auteurs de cet ouvrage ont vérifié avec le plus grand soin les dosages des produits pharmaceutiques mentionnés afin qu'ils se trouvent en accord avec la pratique médicale en cours au moment de la parution.

Cependant, lorsqu'il envisage l'utilisation de ces produits, le praticien est également invité à se référer aux notices, laboratoires d'origine et toutes autres sources disponibles. En effet, les variations ou modifications étant toujours possibles, la responsabilité des auteurs et de l'éditeur ne saurait se trouver engagée.

*Les déclarations de conflits d'intérêt des auteurs concernant le contenu de cet ouvrage sont consultables chez l'éditeur.*

*Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux*

*Éditrice : Céline Poiteaux*

*Fabrication : Estelle Perez*

*Couverture : Isabelle Godenèche*

*Composition : Nord Compo, Villeneuve d'Ascq*

# Liste des auteurs

**ALLANORE Yannick**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Cochin, Paris.

**ALLEZ Matthieu**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Gastro-entérologie, hôpital Saint-Louis, Paris.

**ALSALEH Ghada**

Immuno-rhumatologie moléculaire, Inserm UMR\_S 1109, centre de recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Université de Strasbourg.

**AMOURA Zahir**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

**ARNAUD Philippe**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pharmacie, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris.

**AVOUAC Jérôme**

Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Cochin, Paris.

**BADER-MEUNIER Brigitte**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'immunologie et Rhumatologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

**BENVENISTE Olivier**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département de Médecine interne et Immunologie clinique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

**BERTHELOT Jean-Marie**

Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Nantes.

**CAILLARD-OHLMANN Sophie**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantation, CHU, Strasbourg.

**CANTAGREL Alain**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Toulouse.

**CHAIGNE Benjamin**

Praticien hospitalier, laboratoire d'Immunologie, CHRU, Tours.

**COMBE Bernard**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Montpellier.

**CONSTANTIN Arnaud**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Toulouse.

**CRABOL Yoann**

Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

**DE BANDT Michel**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Fort-de-France.

**DELAPORTE Emmanuel**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, clinique de Dermatologie, CHRU Claude-Huriez, Lille.

**DUVERT-LEHEMBRE Sophie**

Praticien hospitalier, service de Dermatologie, centre hospitalier, Dunkerque.

**DUZANSKI Marie-Odile**

Praticien hospitalier, service de Pharmacie, CHU, Strasbourg.

**FAUTREL Bruno**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

**FROMONT Agnès**

Praticien hospitalier, service de Neurologie SIP2 « Maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale », CHU, Dijon.

**GALEOTTI Caroline**

Praticien hospitalier, service de Rhumatologie pédiatrique, CHU, Le Kremlin-Bicêtre.

**GATAULT Philippe**

Praticien hospitalier, service de Néphrologie, CHRU, Tours.

**GAUJOUX-VIALA Cécile**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Nîmes.

**GODEAU Bertrand**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, centre de référence des Cytopénies auto-immunes de l'adulte, service de Médecine interne, hôpital Henri-Mondor, Créteil.

**GOËB Vincent**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Amiens.

**GOSSEC Laure**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Pitié-Salpêtrière ; université Paris VI, Paris.

**GOTTENBERG Jacques-Éric**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Strasbourg.

**GOUVILLE Philippe**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHRU, Tours.

**GRANGE Laurent**

Praticien hospitalier, clinique universitaire de Rhumatologie, CHU, Grenoble.

**GRATEAU Gilles**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Tenon, Paris.

**GUILLEVIN Loïc**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, centre de référence des Maladies systémiques auto-immunes rares, hôpital Cochin ; Université Paris-Descartes, Paris.

**HACHULLA Éric**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Lille.

**JORGENSEN Christian**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Immunologie clinique et thérapeutique, CHU Lapeyronie, Montpellier.

**JULLIEN Denis**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Dermatologie, Vénérologie, Allergologie, Dermatologie esthétique, hôpital Edouard-Herriot, Lyon.

**KONÉ-PAUT Isabelle**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pédiatrie générale-Rhumatologie pédiatrique, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

**LEQUERRÉ Thierry**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Rouen.

**LÉVESQUE Hervé**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département de Médecine interne, CHU, Rouen.

**LIPSKER Dan**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, clinique dermatologiques, hôpitaux universitaires ; faculté de Médecine, Strasbourg.

**LIZARD Gérard**

Directeur de l'équipe d'accueil Bio-PeroxiL (EA7270), laboratoire du Biochimie du peroxysome, inflammation et métabolisme lipidique, Université de Bourgogne, Inserm, Dijon.

**LUKAS Cédric**

Praticien hospitalier, service d'immuno-rhumatologie, CHU, Montpellier.

**MARIE Isabelle**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département de Médecine interne, CHU, Rouen.

**MARIETTE Xavier**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

**MARTIN Thierry**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Immunologie clinique, VIH et médecine interne, CHRU, Strasbourg.

**MAUGEST Lucie**

Assistante spécialisée, service de Neurologie SIP2 « Maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale », CHU, Dijon.

**MICELI-RICHARD Corinne**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

**MICHEL Marc**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Henri-Mondor, Créteil.

**MOREAU Thibault**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Neurologie SIP2 « Maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale », CHU, Dijon.

**MOREL Jacques**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département de Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier.

**MOULIN Bruno**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantation, CHU, Strasbourg.

**MOUTHON Luc**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

**MULLEMAN Denis**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHRU, Tours.

**NOSBAUM Audrey**

Praticien hospitalier, service d'Allergologie et Immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-sud, Lyon.

**PAINTAUD Gilles**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHRU, Tours.

**PALLARDY Marc**

Professeur des Universités, UMR CNRS 8612, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud.

**PARIENTE Benjamin**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Gastro-entérologie, CHRU, Lille.

**PUÉCHAL Xavier**

Praticien hospitalier, centre de référence des Maladies systémiques auto-immunes rares, hôpital Cochin, Paris.

**QUARTIER-DIT-MAIRE Pierre**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité d'Immunologie et d'hématologie rhumatologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

**RAVAUD Philippe**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'épidémiologie clinique, Hôtel-Dieu, Paris.

**REVUZ Jean**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier émérite, Paris.

**SALMON Jean-Hugues**

Chef de clinique, service de Rhumatologie, CHU, Reims.

**SARAUX Alain**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Brest.

**SEROR Raphaële**

Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

**SIBILA Jean**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHU, Strasbourg.

**STANKOVIC STOJANOVIC Katia**

Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Tenon, Paris.

**VIALATTE Anne-Laure**

Assistante Chef de clinique, service de Neurologie SIP2 « Maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale », CHU, Dijon.

**VITTECOQ Olivier**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U905, service de Rhumatologie, CHU, Rouen.

**WATIER Hervé**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Immunologie, CHRU ; Université François-Rabelais, Tours.

**WENDLING Daniel**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie, CHRU, Besançon.

# Sommaire

Liste des auteurs . . . . .	V
Avant-propos . . . . .	XVIII

## PARTIE 1

### DONNÉES GÉNÉRALES

<b>CHAPITRE 1</b> Immunosuppresseurs : définition, classification <b>et recommandations</b> JEAN SIBILIA et XAVIER MARIETTE . . . . .	3
Histoire des biomédicaments et de la biotechnologie . . . . .	4
Biotechnologie et biomédicaments . . . . .	13
Biomédicaments : leur structure et leurs mécanismes d'action . . . . .	35
Pharmacocinétique et pharmacodynamique des biomédicaments . . . . .	50
Toxicité des biomédicaments . . . . .	51
Biothérapies de demain : nouvelles stratégies et nouveaux outils . . . . .	54
Conclusion . . . . .	57
<b>CHAPITRE 2</b> Comment construire une immunothérapie ? PHILIPPE GATAULT, BENJAMIN CHAIGNE et HERVÉ WATIER . . . . .	68
Stratégies de déplétion lymphocytaire, un ciblage cellulaire . . . . .	71
Neutralisation des antigènes solubles . . . . .	77
Développer des anticorps antagonistes . . . . .	78
Anticorps agonistes . . . . .	83
Conclusion . . . . .	84
<b>CHAPITRE 3</b> Pharmacocinétique, pharmacodynamique, pharmacogénétique <b>et immunogénicité des biomédicaments</b> DENIS MULLEMAN, MARC PALLARDY et GILLES PAINAUD . . . . .	91
Biomédicaments : anticorps thérapeutiques et protéines de fusion . . . . .	91
Pharmacologie des biomédicaments . . . . .	96
Modes d'action des biomédicaments . . . . .	98
Relation dose-réponse et suivi thérapeutique pharmacologique . . . . .	100
Causes et conséquences pharmacodynamiques de l'immunogénicité . . . . .	102
Effets indésirables des biomédicaments . . . . .	103

<b>CHAPITRE 4</b> Stratégies d'évaluation (efficacité/tolérance) des immunothérapies ciblées dans les différentes affections inflammatoires RAPHAËLE SEROR, BRUNO FAUTREL, CÉDRIC LUKAS	
et PHILIPPE RAVAUD . . . . .	109
Évaluation de l'efficacité . . . . .	110
Évaluation de la tolérance . . . . .	124
Conclusion . . . . .	133
 <b>CHAPITRE 5</b> Évaluation médico-économique des biothérapies	
CÉCILE GAUJOUX-VIALA et BRUNO FAUTREL . . . . .	137
Évaluation des ressources engagées et des coûts. . . . .	138
Évaluation des bénéfices en santé. . . . .	147
Évaluations médico-économiques. . . . .	150
Conclusion . . . . .	156
 <b>CHAPITRE 6</b> Stratégies d'éducation thérapeutique concernant les immunothérapies ciblées LAURE GOSSEC et LAURENT GRANGE . . . . .	161
ETP : les principes . . . . .	162
ETP : les différentes étapes. . . . .	168
Spécificités de l'ETP pour les biothérapies . . . . .	176
Conclusion . . . . .	179
 <b>CHAPITRE 7</b> Qu'est-ce qu'un biosimilaire ? PHILIPPE ARNAUD . . . . .	181
Les biosimilaires sont des biomédicaments . . . . .	183
Obtention des biomédicaments par les biotechnologies . . . . .	184
Développement d'un biosimilaire. . . . .	184
Immunogénicité des biomédicaments et des biosimilaires . . . . .	185
Mise sur le marché des biosimilaires : une réglementation exigeante . . . . .	185
Prix des biosimilaires : moins chers mais encore élevés . . . . .	187
Biosimilaires : prescription, droit de substitution et interchangeabilité . . . . .	189
Biosimilaires commercialisés en Europe . . . . .	191

## PARTIE 2

## IMMUNOTHÉRAPIES CIBLÉES : INTÉRÊTS ET STRATÉGIES D'UTILISATION

<b>CHAPITRE 8</b> Les anti-TNF- $\alpha$ dans la polyarthrite rhumatoïde	
ALAIN CANTAGREL et BERNARD COMBE . . . . .	199
TNF- $\alpha$ : physiologie et physiopathologie . . . . .	200

Agents anti-TNF- $\alpha$ : structure, modes d'action et immunogénicité . . . . .	206
Agents anti-TNF- $\alpha$ : actions cliniques . . . . .	210
Recommandations pour l'utilisation des anti-TNF- $\alpha$ dans la PR . . . . .	219

## CHAPITRE 9 Les anti-TNF dans la spondyloarthrite et le rhumatisme

<b>psoriasique</b> DANIEL WENDLING et PHILIPPE GOUPILLE . . . . .	230
Les anti-TNF dans la spondyloarthrite . . . . .	230
Anti-TNF et rhumatisme psoriasique . . . . .	240

## CHAPITRE 10 Les anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques

<b>de l'intestin</b> BENJAMIN PARIENTE et MATTHIEU ALLEZ . . . . .	247
Évolution des objectifs thérapeutiques dans les MICI . . . . .	248
Efficacité des anticorps anti-TNF au cours des MICI . . . . .	248
Risques liés à l'utilisation des agents anti-TNF . . . . .	255
Quand et comment faut-il commencer un agent anti-TNF ? . . . . .	257
Bilan préthérapeutique . . . . .	259
Association à un traitement immunosuppresseur ? . . . . .	260
Choix de l'agent anti-TNF : lequel en première ligne ? . . . . .	261
Posologie, voie d'administration et rythme des injections . . . . .	262
Stratégie en cas de perte d'efficacité ou d'intolérance . . . . .	263
Utilité des dosages d'anti-TNF et d'anticorps dirigés contre les anti-TNF . . . . .	264
Durée du traitement . . . . .	265
Suivi d'un patient sous anti-TNF . . . . .	266
Anti-TNF et grossesse . . . . .	266
Conclusion . . . . .	267

## CHAPITRE 11 Les anti-TNF- $\alpha$ dans le psoriasis et les autres affections

<b>cutanées</b> DENIS JULLIEN, JEAN REVUZ et EMMANUEL DELAPORTE . . . . .	271
Psoriasis . . . . .	271
Hidradénite suppurée (HS, Maladie de Verneuil) . . . . .	287
<i>Pyoderma gangrenosum</i> et autres dermatoses neutrophiliques . . . . .	290
Pemphigoïde cicatricielle . . . . .	292
Autres indications . . . . .	293
Annexes . . . . .	304

## CHAPITRE 12 Anti-TNF et arthrites juvéniles idiopathiques

ISABELLE KONÉ-PAUT et CAROLINE GALEOTTI . . . . .	312
Les arthrites juvéniles idiopathiques : un groupe hétérogène de maladies impliquant divers mécanismes physiopathologiques . . . . .	312

Quelles sont les preuves d'efficacité des anti-TNF dans les AJI ? . . . . .	316
Tolérance des anti-TNF chez les patients ayant une AJI . . . . .	321
Indications des anti-TNF pour les AJI et place dans la stratégie thérapeutique des AJI . . . . .	324
Conduite du traitement par anti-TNF . . . . .	326
<b>CHAPITRE 13 Les anti-TNF dans les autres maladies inflammatoires de l'adulte et de l'enfant : indications hors AMM</b> THIERRY LEQUERRÉ, OLIVIER VITTECOQ, ISABELLE MARIE, HERVÉ LÉVESQUE et BRIGITTE BADER-MEUNIER. . . . .	335
Les anti-TNF dans les autres maladies inflammatoires de l'adulte . . . . .	336
Les anti-TNF dans les autres maladies inflammatoires de l'enfant . . . . .	359
<b>CHAPITRE 14 Indications et modalités d'utilisation des antagonistes de l'interleukine 1</b> ISABELLE KONÉ-PAUT, DAN LIPSKER et VINCENT GOËB . . . . .	374
Rappels physiopathologiques sur l'interleukine 1 . . . . .	374
Traitements anti-IL-1 . . . . .	380
Anti-IL-1 en pédiatrie : indications et principaux résultats décrits . . . . .	384
Indications et principaux résultats des anti-IL-1 chez l'adulte . . . . .	391
<b>CHAPITRE 15 Les anti-IL-6 dans les maladies inflammatoires</b> JACQUES MOREL et BRIGITTE BADER-MEUNIER . . . . .	402
Les différents modes d'inhibition de l'interleukine 6 . . . . .	402
Anti-IL-6 dans les maladies inflammatoires . . . . .	405
Recommandations concernant la prescription de tocilizumab chez l'enfant . . . . .	417
Conclusion . . . . .	418
<b>CHAPITRE 16 Les antilymphocytes B dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes</b> JEAN-HUGUES SALMON et JACQUES-ÉRIC GOTTENBERG. . . . .	422
Le lymphocyte B : une excellente cible thérapeutique au cours des maladies auto-immunes . . . . .	423
Traitements antilymphocytes B . . . . .	429
Recommandations d'utilisation des antilymphocytes B . . . . .	445
Conclusion . . . . .	447
<b>CHAPITRE 17 Modulateurs des voies de costimulation</b> ARNAUD CONSTANTIN et JEAN SIBILIA . . . . .	456
Modulation de la voie de costimulation CD28, CTLA4/CD80, CD86 . . . . .	457

Évaluation de l'efficacité de l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) . . . . .	466
Évaluation de l'efficacité de l'abatacept dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) . . . . .	476
Évaluation de l'efficacité de l'abatacept dans d'autres maladies inflammatoires et/ou auto-immunes . . . . .	477
Évaluation de la tolérance de l'abatacept . . . . .	483
Évaluation du rapport bénéfice/risque du bélatacept en transplantation rénale . . . . .	487
Indications et modalités d'administration de l'abatacept et du bélatacept . . . . .	490
Contre-indications et précaution d'emploi de l'abatacept et du bélatacept . . . . .	491
Bilan préthérapeutique et suivi thérapeutique de l'abatacept . . . . .	495
Place de l'abatacept dans la stratégie thérapeutique de la PR ou de l'AJI . . . . .	496
Autres modulateurs des voies de costimulation commercialisés ou en cours d'évaluation en immunopathologie . . . . .	498
Autres modulateurs des voies de costimulation commercialisés ou en cours d'évaluation en pathologie tumorale . . . . .	503
<b>CHAPITRE 18 Inhibiteurs de kinases</b> ALAIN SARAUX . . . . .	519
Qu'est-ce qu'une kinase ? . . . . .	519
Qu'est-ce qu'un inhibiteur de kinase ? . . . . .	526
Inhibiteurs de kinases en oncologie . . . . .	527
Principe des inhibiteurs de kinases dans les maladies auto-immunes . . . . .	531
Inhibiteurs de MAP-kinase (p38, ERK, JUN) . . . . .	532
Inhibiteurs de JAK-kinases . . . . .	533
Autres inhibiteurs de kinases . . . . .	541
Conclusion . . . . .	543
<b>CHAPITRE 19 Stratégies d'immunomodulation et de tolérisation</b>	
JEAN-MARIE BERTHELOT et JEAN SIBILIA . . . . .	546
Des molécules immunorégulatrices (autres que les cytokines) . . . . .	548
Rôle du microbiote dans la tolérance immune naturelle . . . . .	565
Stratégies de tolérisation . . . . .	578
Conclusion . . . . .	584
<b>CHAPITRE 20 Immunomodulation épigénétique</b> CORINNE MICELI-RICHARD,	
GHADA ALSALEH et JACQUES-ÉRIC GOTTENBERG . . . . .	592
Modes de régulation épigénétique . . . . .	593
Dérégulation épigénétique au cours des maladies auto-immunes . . . . .	600
Conclusion . . . . .	606

<b>CHAPITRE 21 Thérapies cellulaires : actualités thérapeutiques dans les maladies dysimmunitaires</b> CHRISTIAN JORGENSEN . . . . .	610
Qu'est-ce qu'une cellule souche ? . . . . .	610
Cellules stromales mésenchymateuses . . . . .	613
Thérapies fondées sur les MSC dans les maladies inflammatoires . . . . .	622
MSC pour les maladies génétiques . . . . .	624
Applications aux maladies du système immunitaire . . . . .	625
Identifier les « verrous technologiques » pour les applications cliniques . . . . .	629
CSM en médecine régénératrice cardiovasculaire . . . . .	629
Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) . . . . .	633
Conclusion . . . . .	639
<b>CHAPITRE 22 Immunoglobulines intraveineuses et maladies systémiques de l'adulte</b> ÉRIC HACHULLA, YOANN CRABOL et LUC MOUTHON . . . . .	642
Mécanismes d'action et modalités d'administration des immunoglobulines intraveineuses . . . . .	643
Tolérance des immunoglobulines intraveineuses . . . . .	644
Modalités d'administration . . . . .	646
Indications des immunoglobulines intraveineuses au cours des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires chroniques . . . . .	646

### PARTIE 3

## STRATÉGIES D'IMMUNOTHÉRAPIES CIBLÉES DANS LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES ET IMMUNES

<b>CHAPITRE 23 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde</b> BERNARD COMBE et ALAIN CANTAGREL . . . . .	659
Rappels sur la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde . . . . .	659
Stratégie d'immunothérapies ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde . . . . .	666
Place des immunothérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde . . . . .	671
Conclusion . . . . .	678
<b>CHAPITRE 24 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans la spondyloarthrite (spondylarthropathie) et le rhumatisme psoriasique</b> DANIEL WENDLING et PHILIPPE GOUPILLE . . . . .	683
Stratégie d'utilisation des biomédicaments dans la spondyloarthrite . . . . .	683
Stratégies d'utilisation des biomédicaments dans le rhumatisme psoriasique . . . . .	694
Conclusion . . . . .	697

<b>CHAPITRE 25 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans le lupus systémique</b>	JEAN SIBILIA, THIERRY MARTIN, ÉRIC HACHULLA, JACQUES-ÉRIC GOTTENBERG, MARIE-ODILE DUZANSKI et ZAHIR AMOURA . . . . .	702
Stratégie thérapeutique dans le lupus systémique . . . . .		703
Échecs du rituximab et de l'abatacept . . . . .		717
Inhibition de BAFF/BlyS . . . . .		729
Quels sont les autres biomédicaments en cours d'évaluation dans le lupus ? . . . . .		737
Conclusion . . . . .		791
<b>CHAPITRE 26 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans le syndrome de Sjögren</b>	XAVIER MARIETTE et ALAIN SARAUX . . . . .	816
Rappels sur la pathogénie du syndrome de Sjögren . . . . .		816
Stratégies d'immunothérapies ciblées dans le SS . . . . .		822
Indications des biothérapies dans le syndrome de Sjögren . . . . .		836
<b>CHAPITRE 27 Stratégies d'immunothérapies ciblées au cours des vascularites systémiques</b>	XAVIER PUÉCHAL et LOÏC GUILLEVIN . . . . .	841
Vascularites associées aux ANCA . . . . .		841
Vascularites de la polyarthrite rhumatoïde . . . . .		857
Syndrome de Goodpasture . . . . .		858
Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) . . . . .		859
<b>CHAPITRE 28 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans la sclérodémie systémique</b>	JÉRÔME AVOUAC et YANNICK ALLANORE . . . . .	864
Modèles animaux . . . . .		866
Premières expériences chez l'Homme . . . . .		872
Autres cibles . . . . .		878
Conclusion . . . . .		879
<b>CHAPITRE 29 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans les myosites et les myopathies nécrosantes auto-immunes</b>	OLIVIER BENVENISTE, LUC MOUTHON et MICHEL DE BANDT . . . . .	884
Classifications des myosites, évolution des concepts . . . . .		884
Présentation clinique et physiopathologie des principales myosites . . . . .		886
Stratégies immunomodulatrices . . . . .		895
<b>CHAPITRE 30 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans les maladies auto- et hyperinflammatoires</b>	KATIA STANKOVIC STOJANOVIC et GILLES GRATEAU . . . . .	907
Définition et concept de maladie auto-inflammatoire . . . . .		908
Stratégies thérapeutiques : intérêt et évaluation des biomédicaments . . . . .		915
Conclusion . . . . .		928

## CHAPITRE 31 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans le psoriasis et les autres maladies dermatologiques DENIS JULLIEN,

SOPHIE DUVERT-LEHEMBRE, DAN LIPSKER et AUDREY NOSBAUM . . . . .	936
Anti-IL-12/23 p40 . . . . .	937
Anti-IL-17 et anti-IL-22 dans le psoriasis . . . . .	948
Anti-IL-1 . . . . .	953
Anti-CD20 . . . . .	959
Anti-IgE . . . . .	963

## CHAPITRE 32 Complications neurologiques des immunothérapies ciblées

THIBAUT MOREAU, AGNÈS FROMONT, ANNE-LAURE VIALATTE, LUCIE MAUGEST et GÉRARD LIZARD . . . . .	978
Atteinte du système nerveux central . . . . .	979
Atteintes du système nerveux périphérique . . . . .	996
Conclusion . . . . .	1001

## CHAPITRE 33 Stratégies d'immunothérapies ciblées en néphrologie

SOPHIE CAILLARD-OHLMANN et BRUNO MOULIN . . . . .	1009
Vascularites rénales à ANCA . . . . .	1010
Néphropathies lupiques . . . . .	1017
Glomérulopathies primitives . . . . .	1022

## CHAPITRE 34 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans les cytopénies

<b>auto-immunes</b> BERTRAND GODEAU et MARC MICHEL . . . . .	1041
Purpura thrombopénique immunologique . . . . .	1042
Anémies hémolytiques auto-immunes . . . . .	1053
Conclusion . . . . .	1059

## CHAPITRE 35 Stratégies d'immunothérapies ciblées dans les affections

<b>pédiatriques</b> BRIGITTE BADER-MEUNIER et PIERRE QUARTIER-DIT-MAIRE . . . . .	1062
Principales indications . . . . .	1062
Modalités de prescription et tolérance d'une biothérapie chez l'enfant . . . . .	1071

Sigles et abréviations . . . . .	1079
Index . . . . .	1083

# Avant-propos

Ce livre, premier ouvrage de synthèse consacré aux thérapeutiques « ciblées » immunomodulatrices, est un formidable travail collectif que l'on doit à notre groupe collaboratif du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI).

Notre groupe d'auteurs multidisciplinaires vous propose une mise à jour extrêmement originale qui va vous faire découvrir toutes les facettes d'une des grandes révolutions de la médecine moderne. Avec l'onco-hématologie, les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires ont bénéficié d'incroyables progrès résultant d'un flot de connaissances fondamentales qui a éclairé la pathogénie de ces maladies, mais aussi d'un saut biotechnologique qui a permis l'industrialisation de ces molécules.

En abordant le sujet par des chapitres de connaissances générales, puis par une approche molécule par molécule, et enfin pathologie par pathologie, nous vous permettrons de trouver toutes les informations nécessaires pour comprendre et utiliser le plus efficacement possible ces nouveaux traitements immunomodulateurs.

Cet ouvrage innovant est à la fois un text-book et un thésaurus de connaissances synthétiques, mais aussi un document que l'on a voulu pratique. Ces connaissances vont évoluer très vite, ce qui nécessitera inmanquablement une mise à jour. C'est pour cette raison que le CRI propose depuis 2013 un diplôme interuniversitaire consacré aux immunomodulateurs ciblés. Notre souhait est de donner accès à la meilleure formation possible, ce que chaque médecin ou étudiant peut faire en participant aussi annuellement aux « Rencontres en immunologie et immunothérapie pratiques » (RIIP) en mars à Paris, organisées par le CRI. Ainsi, vous pourrez approfondir vos connaissances et rencontrer les experts qui répondront à vos questions. Nous espérons très sincèrement que vous apprécierez cet ouvrage unique qui fait le point dans un domaine particulièrement passionnant. Lisez-le avec enthousiasme et passion et laissez-vous emporter par ces innovations. Cela sera la plus grande satisfaction pour notre équipe de rédaction qui vous en remercie par avance.

Bonne lecture !

Jean SIBILIA  
Pour le CRI et le groupe de rédaction



Les biomédicaments et les thérapeutiques ciblées immunomodulatrices ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires et auto-immunes. En agissant sur les mécanismes « intrinsèques » de ces maladies, ces nouveaux traitements ciblent spécifiquement des molécules impliquées dans la réponse immunitaire. Ils sont, ces dernières années, un des thèmes privilégiés de la recherche médicale et ont fait l'objet de nombreuses études scientifiques.

Les progrès sont rapides. Ainsi, *Immunothérapies ciblées - Maladies inflammatoires et auto-immunes* a pour objectif de présenter et de faire le point sur les traitements disponibles et surtout les perspectives dans de nombreuses grandes disciplines médicales comme la rhumatologie, la neurologie, la médecine interne, la dermatologie, la gastro-entérologie, la pneumologie et la pédiatrie. En abordant le sujet par des chapitres de connaissances générales, puis par une approche molécule par molécule, et enfin pathologie par pathologie, les auteurs permettent d'avoir accès à toutes les informations nécessaires pour comprendre et utiliser le plus efficacement possible ces nouveaux traitements immunomodulateurs.

Rédigé par les principaux spécialistes du domaine, abondamment illustré et documenté, cet ouvrage innovant est un text-book, un thésaurus de connaissances synthétiques, mais aussi un document pratique qui constitue une véritable référence répondant aux besoins des étudiants, des médecins de nombreuses spécialités et même des médecins généralistes les plus curieux.



Le Pr **Jean Sibilia**  
a coordonné cet ouvrage avec  
les Pr **Alain Cantagrel,**  
**Bernard Combe,**  
**Bruno Fautrel,**  
**Éric Hachulla,**  
**Denis Jullien et**  
**Xavier Mariette**  
pour le Club Rhumatismes et  
Inflammations



978-2-257-20668-8

Les Précis

La collection « Les Précis » propose une gamme de livres de synthèse, sur des thèmes de formation initiale et continue, destinés aux étudiants en médecine et aux praticiens en exercice.

editions.lavoisier.fr