**AFFECTIONS THYROIDIENNES AUTO-IMMUNES ET BIOTHERAPIES**

**APPEL À OBSERVATIONS**

***Synopsis***

**Investigateurs :**

**Tristan Pascart**

Interne de Rhumatologie Lille

Tel : + 33 6 10 79 36 65

email : tristan.pascart@hotmail.fr

**Dr Vincent Ducoulombier**

Service de Rhumatologie de l’Hôpital Saint-Philibert

Groupe Hospitalier de l’Institut Catholique de Lille

Rue du Grand But – 59160 Lomme

e-mail : ducoulombier.vincent@ghicl.net

**Pr Eric Houvenagel**

Service de Rhumatologie de l’Hôpital Saint-Philibert

Groupe Hospitalier de l’Institut Catholique de Lille

Rue du Grand But – 59160 Lomme

e-mail : houvenagel.eric@ghicl.net

**RATIONNEL**

Les effets indésirables et paradoxaux des biothérapies notamment anti-TNF ont été largement explorés [1-4]. Hormis quelques cas rapportés de patients depuis 10 ans, les affections thyroïdiennes ne sont aujourd’hui pas considérées comme faisant partie de ces effets.

Nous avons récemment colligé dans le Nord-Pas-de-Calais onze observations de thyropathies auto-immunes sous traitement anti-TNF chez des patients porteurs de rhumatismes inflammatoires chroniques. Les thyropathies auto-immunes sont des pathologies fréquentes [5], d’autant plus dans le cas de patients atteints de pathologies auto-immunes et inflammatoires [6-8]. Le lien d’imputabilité avec une biothérapie en cours est donc d’autant plus difficile à établir lorsqu’elles surviennent. Cela peut néanmoins expliquer pourquoi ces thyropathies n’ont pas été décrites jusqu’ici. Pour autant, nos observations régionales ont retrouvé des éléments d’intérêt. Tout d’abord, la moitié des cas concernaient l’etanercept, réputé plus grand pourvoyeur d’effets paradoxaux. D’autre part, un tiers de ces thyropathies se sont accompagnées d’un échappement thérapeutique secondaire à l’anti-TNF. Nous avons par ailleurs constaté que l’ensemble des biothérapies étaient majoritairement en monothérapie ou avec des doses minimes de méthotrexate faisant évoquer un possible rôle protecteur du méthotrexate. Ces deux éléments peuvent faire penser à un éventuel lien avec l’immunogénicité des anti-TNF [9-12].

Nous n’avons néanmoins pour l’heure pas les moyens d’estimer la prévalence de ces phénomènes. En outre, après discussion avec la pharmacovigilance, certains cas de thyropathies auto-immunes ont été décrits pour des biothérapies autres qu’anti-TNF, c’est pourquoi nous avons décidé d’inclure l’ensemble des biothérapies dans ce recueil. Pour l’heure, aucun des patients décrits n’était atteint d’une pathologie inflammatoire autre que rhumatismale et nous souhaitons également explorer le psoriasis cutané et les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin notamment.

**OBJECTIFS :**

*Objectif principal :*

* Recueillir les cas français de thyropathies auto-immunes survenues sous biothérapie lors du traitement de maladies auto-immunes et inflammatoires cutanées, digestives et rhumatismales.

*Objectifs secondaires :*

* Déterminer les biothérapies et maladies inflammatoires les plus associées aux thyropathies
* Déterminer une conduite à tenir en cas de survenue de thyropathie auto-immune vis-à-vis de la biothérapie
* Confirmer un éventuel rôle protecteur du Méthotrexate et un lien avec l’immunogénicité des biomédicaments

**METHODES**

* Critères d’inclusion :
	+ Diagnostic de thyropathie entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2013
	+ Preuve de l’auto-immunité par la positivité établie d’un anticorps thyroïdien (anti-TPO, anti-TRAK(TBII), anti-thyroglobuline)
	+ Tout patient présentant une maladie auto-immune ou anti-inflammatoire traité par une biothérapie
* Critères d’exclusion :
	+ Antécédent personnel de thyropathie auto-immune préalable à la mise sous biothérapie
* Croisement des données issu de l’appel à observations du CRI via son site internet avec les données de déclaration à la pharmacovigilance

**Tous les participants seront proposés comme co-auteurs de la publication.**

**REFERENCES**

[1] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:847‑861.

[2] Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. Rheumatology (Oxford) 2009;48:761‑764.

[3] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore) 2007;86:242‑251.

[4] Wendling D, Paccou J, Berthelot J-M, Flipo R-M, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 2011;41:503‑510.

[5] Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99‑107.

[6] Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. Ann Rheum Dis 1993;52:454‑456.

[7] Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:517‑520.

[8] Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2006;33:2026‑2028.

[9] Krieckaert CLM, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. Arthritis Res Ther 2010;12:217.

[10] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2012;doi:10.1136/annrheumdis-2012-202220

[11] Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164‑172.

[12] Garcês S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2013;doi:10.1136/annrheumdis-2013-203296