

Ecole Doctorale

Biologie - Santé

Laboratoire Lymphocytes B et Autoimmunité

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le mercredi 2 décembre 2020 à 14h

à l'IBRBS - Salle E 306 -Université de Bretagne Occidentale.

Monsieur CARVAJAL ALEGRIA GUILLERMO

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

"Mode d'action et pharmacologie des thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires et auto-immunes, exemple du tocilizumab dans la pseudo-polyarthrite rhizomélique."

Le jury sera ainsi composé :

- **M. BLONDEL MARC, Professeur des univ - Praticien hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **MME BROUWER ELISABETH, Professeure Associée**
SMBWO immunologist - 9700 GRONINGEN
- **MME DEVAUCHELLE-PENSEC VALERIE, Professeure des univ-Praticienne hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. MOREL JACQUES, Professeur des univ - Praticien hosp**
CHRU MONTPELLIER - MONTPELLIER
- **M. MULLEMAN DENIS, Professeur des univ - Praticien hosp**
CHU de Tours - TOURS
- **MME TOURNADRE ANNE, Professeure des univ-Praticienne hosp**
Hopital Gabriel Montpied - CLERMONT-FERRAND

A BREST, le 28 octobre 2020

Le Président de l'Université de
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Gallo', is written over a horizontal line.

M. GALLOU

Titre : Mode d'action et pharmacologie des thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires et auto-immunes, exemple du tocilizumab dans la pseudo-polyarthrite rhizomélique.

Mots clés : pseudo-polyarthrite rhizomélique, inflammation, interleukine-6, tocilizumab, remodelage osseux

Résumé : La pseudo-polyarthrite rhizomélique, rhumatisme inflammatoire du sujet de plus de 50 ans, parfois associé à une vascularite (l'artérite à cellules géantes) est caractérisée par une forte inflammation et une réponse rapide aux corticoïdes. La physiopathologie de la maladie est mal connue. Une prédisposition chez les patients porteurs de certains allèles génétiques, un taux élevé d'interleukine-6 (IL-6) dans le sang, une diminution des lymphocytes B et une activation des lymphocytes T font partie des quelques éléments identifiés. L'inflammation est aussi responsable d'une altération du remodelage osseux qui peut entraîner des fractures responsables d'une mortalité et d'une morbidité importantes.

Dans cette thèse nous rapportons des éléments de physiopathologie (augmentation de l'IL-6, diminution des lymphocytes B, conséquences de l'inflammation, absence de signature auto-anticorps) et leurs connexions. Nous avons également cherché à déterminer les anomalies présentes chez les patients avec une maladie résistante aux corticoïdes, des facteurs pronostiques de réponse au tocilizumab (un anticorps anti-récepteur de l'IL-6) et son effet sur ces anomalies. Enfin nous avons analysé le remodelage osseux et son évolution sous traitement et mis en place une modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique du tocilizumab. Ce travail de thèse ouvre de nouvelles perspectives de recherche, entre autres sur l'immunologie au sein du tissu péri-articulaire.

Title: Biotherapies' mode of action and pharmacology in inflammatory and autoimmune diseases: Tocilizumab and Polymyalgia Rheumatica

Keywords: Polymyalgia rheumatica, inflammation, interleukin-6, tocilizumab, bone turnover

Abstract: Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory rheumatism affecting people over 50 years of age. PMR is sometimes associated with giant cell arteritis. Strong inflammation and a quick response to glucocorticoids are common marks of the disease. PMR pathophysiology is poorly understood. Genetic predisposition, high levels of interleukin-6 (IL-6) in the serum, a decrease of B cell and an activation of T cells are the main elements identified. Bone turnover is affected by the strong inflammation and is responsible for fracture with high mortality and morbidity.

In this thesis, we report some elements for PMR pathophysiology (increased IL-6, decreased B cells, large consequences of inflammation, no auto-antibody signature) and their connections to each other. We try to determine the abnormalities in patients resistant to glucocorticoids and prognostic factors to an innovative treatment: an antiinterleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. We studied the effect of tocilizumab on the immunological manifestations observed in PMR patients. We also studied bone remodeling and its evolution under therapy in PMR and we developed a modelling for pharmacokinetic and pharmacodynamic of tocilizumab.

New leads for research are suggested, for example the characterization of the immune infiltration in the shoulder of PMR patients.