

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 31 janvier 2018
Par Mr. BRICOUT Vincent**

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques, une révolution à l'officine

Membres du jury :

Président : Benjamin BERTIN, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur : Christophe CARNOY, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : Maxime COPIN, Pharmacien titulaire



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier le Professeur Benjamin Bertin de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. La discussion que nous avons eu sur ce sujet fut particulièrement agréable et enrichissante.

Je remercie aussi le Professeur Christophe Carnoy pour avoir été mon conseiller tout au long de l'élaboration et de la rédaction de cette thèse. J'ai beaucoup apprécié les échanges que nous avons pu avoir, ses conseils ainsi que ses enseignements en immunologie au cours de mes études.

Merci à Maxime Copin d'avoir accepté de participer à cet événement et pour avoir été un super binôme au cours de nos études communes.

Merci à mes parents et mes frères pour leur soutien, leurs encouragements et surtout pour m'avoir « poussé » quand ça a été nécessaire. Mention spéciale à Hugo pour son travail de qualité dans la réalisation ou la modification de la majorité des figures.

Merci à ma famille.

Merci à mes amis. J'ai de la chance de les avoir !

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
1 GÉNÉRALITES SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX	14
1.1 STRUCTURE DE L'ANTICORPS	14
1.2 PRINCIPE DE PRODUCTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX	15
1.3 MECANISMES D'ACTION GENERAUX DES ANTICORPS THERAPEUTIQUES	20
1.3.1 <i>Blocage</i>	20
1.3.2 <i>Cytotoxicité</i>	21
1.3.3 <i>Ciblage</i>	21
2 PATHOLOGIES CIBLEES PAR LES ANTICORPS MONOCLONAUX DISPONIBLES A L'OFFICINE	22
2.1 RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES.....	22
2.1.1 <i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	22
2.1.2 <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	24
2.1.3 <i>Rhumatisme psoriasique (Rpso)</i>	25
2.1.4 <i>Arthrite juvénile idiopathique (AJI)</i>	25
2.2 DERMATOSE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE : LE PSORIASIS	27
2.3 MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI).....	29
2.4 PATHOLOGIE OCULAIRE : LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA).....	30
2.5 PATHOLOGIE PULMONAIRE : L'ASTHME ALLERGIQUE.....	31
2.6 OSTÉOPOROSE	33
2.7 SYNDROME PERIODIQUE LIE A LA CRYOPYRINE (CAPS)	35
3 LES ANTICORPS MONOCLONAUX A L'OFFICINE	37
3.1 MOLECULES DISPONIBLES A L'OFFICINE (CLASSIFICATION PAR CIBLE).....	37
3.1.1 <i>Anti-TNF</i>	40
3.1.1.1 Adalimumab HUMIRA®	40
3.1.1.2 Certolizumab pegol CIMZIA®	41
3.1.1.3 Etanercept ENBREL® et BENEPALI®	41
3.1.1.4 Golimumab SIMPONI®.....	42
3.1.2 <i>Les anti-VEGF : Ranibizumab LUCENTIS® et Aflibercept EYLEA®</i>	43
3.1.3 <i>Les anti-interleukines</i>	44
3.1.3.1 Ixekizumab TALTZ®	44
3.1.3.2 Secukinumab COSENTYX®.....	44
3.1.3.3 Ustekinumab STELARA®.....	45
3.1.3.4 Canakinumab ILARIS®.....	46

3.1.4	<i>AcM ayant d'autres cibles spécifiques</i>	47
3.1.4.1	Anti-CD80/86 : Abatacept ORENCIA®.....	47
3.1.4.2	Anti-RANKL : Denosumab PROLIA®	47
3.1.4.3	Anti-IgE : Omalizumab XOLAIR®.....	48
3.1.4.4	Anti-IL-6R : Tocilizumab ROACTEMRA®.....	48
3.2	EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS ET CONTRE INDICATIONS.....	49
3.2.1	<i>Contre indications (CI)</i>	49
3.2.2	<i>Effets indésirables (EI)</i>	50
3.2.2.1	Infections.....	50
3.2.2.2	Affections cutanées.....	50
3.2.2.3	Troubles généraux	51
3.2.2.4	Troubles neurologiques.....	51
3.2.2.5	Troubles gastro-intestinaux.....	51
3.2.2.6	Troubles hématologiques.....	51
3.2.2.7	Troubles immunologiques.....	51
3.2.2.8	Autres effets indésirables.....	51
3.2.3	<i>Intéactions médicamenteuses</i>	52
3.2.4	<i>Déclaration des EI</i>	52
3.3	LA PRESCRIPTION MEDICALE (ORDO D'EXCEPTION, RESTRICTION PRESCRIPTEUR)	54
3.3.1	<i>L'ordonnance d'exception</i>	54
3.3.2	<i>Prescription restreinte</i>	55
3.4	COMMANDE ET CHAINE DU FROID : DE L'ARRIVEE A L'OFFICINE AU REFRIGERATEUR DU PATIENT.....	56
3.5	LES SYSTEMES D'INJECTION ET LEUR FILIERE D'ELIMINATION	58
3.5.1	<i>Les systèmes d'injection</i>	58
3.5.2	<i>Technique d'administration en cas d'autotraitement</i>	59
3.5.3	<i>Filière d'élimination</i>	61
4	PERSPECTIVES D'AVENIR	64
4.1	LES BIOSIMILAIRES ARRIVENT A L'OFFICINE	64
4.2	COUT POUR LA SOCIETE ET REMBOURSEMENT PAR LA SECURITE SOCIALE	67
4.3	L'AVENIR DE CES MOLECULES A L'OFFICINE	70
	CONCLUSION	72
	BIBLIOGRAPHIE	73
	LISTE DES TABLEAUX ET ANNEXES	79

Liste des abréviations

Ac = Anticorps

AcM = Anticorps monoclonaux

ADCC = Cytotoxicité médiée par anticorps

Ag = Antigène

AHAC = Anticorps humain anti anticorps chimérique

AHAH = Anticorps humain anti anticorps humanisé

AHAM = Anticorps humain anti anticorps murin

AJI = Arthrite juvénile idiopathique

ALD = Affection longue durée

AMM = Autorisation de mise sur le marché

ASMR = Amélioration du service médical rendu

CAPS = Syndrome périodique liée à la cryopyrine

CDC = Cytotoxicité dépendante du complément

CDR = *Complementarity determining regions*

CEPS = Comité économique des produits de santé

CH = *Constant heavy*

CI = Contre indication

CINCA = Syndrome chronique inflammatoire cutané & articulaire

CL = *Constant light*

CPAg = Cellule présentatrice d'antigène

CRPV = Centre régional de pharmacovigilance

CSP = Code de la santé publique

DASRI = Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DCI = Dénomination commune internationale

DMLA = Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EI = Effet indésirable

EMA = *European Medicines Agency*

Fab = *Fragment antigen binding* ; Fragment se liant à l'antigène

Fc = Fragment cristallisable

FCAS = Urticaire familiale au froid

FDA = *Food and Drug Administration*

HAS = Haute autorité de santé

HLA = *Human Leucocyte Antigen*

IFN = Interféron

Ig = Immunoglobuline

IL = Interleukine

ILC2s = *Type 2 Innate lymphoid cells*

LB = Lymphocyte B

LT = Lymphocyte T

MICI = Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MWS = Syndrome de Muckle & Wells

NK = *Natural killer*

NOD = *Nucleotid-binding oligomerization domain protein*

OPG = Ostéoprotégérine

PEG = Polyéthylène glycol

PGR = Plan de gestion des risques

PH = Prescription hospitalière

PIH = Prescription initiale hospitalière

PPAR- γ = *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

PRS = Prescription réservée à certains spécialistes

PTS = Produit thermosensible

RANK = *Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B*

RANKL = *Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand*

RH = Réservé à l'usage hospitalier

SA = Spondylarthrite ankylosante

SC = Sous cutané

SP = Surveillance particulière

TGF β = *Transforming growth factor beta*

TNF = *Tumor Necrosis Factor*

TLSP = *Thymic stromal lymphopoietin*

UNCAM = Union nationale des caisses d'assurance maladie

VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGFR = *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

VH = *Variable heavy*

VL = *Variable light*

Introduction

Depuis une trentaine d'années et la commercialisation des premières molécules, les anticorps monoclonaux ont révolutionné la manière de traiter certaines pathologies à composante immunitaire par leur approche ciblée. Ces immunothérapies sont utilisées en diagnostic et en thérapeutique, principalement dans le traitement de cancers et de maladies inflammatoires. Initialement réservées à un usage hospitalier, certains de ces traitements ont été rendus disponibles en officine de ville.

Cette récente classe de médicaments est en pleine croissance. En 2017, l'Agence Européenne des Médicaments a autorisé 73 molécules d'anticorps monoclonaux et dérivés. 14 molécules différentes sont, quant à elles, disponibles dans les officines françaises. Avec l'expansion significative du marché, leur nombre est amené à croître dans les prochaines années. Le pharmacien d'officine va être de plus en plus en contact avec ce type de médicaments dans son exercice quotidien et il est important qu'il soit au fait des enjeux et problématiques liés à ces médicaments.

Dans cette thèse nous allons détailler les pathologies traitées par ces molécules à l'officine et rappeler quels sont les différents médicaments commercialisés dans les officines françaises en 2017, et poursuivre en précisant les contraintes liées à ce type de produits pour les pharmaciens. Enfin nous évoquerons les problématiques et évolutions liées à l'expansion du marché de ces biomédicaments.

1 GÉNÉRALITES SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX

1.1 Structure de l'anticorps

Les anticorps (Ac) ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire synthétisées et sécrétées par les lymphocytes B activés, cellules impliquées dans l'immunité adaptative de l'organisme, en réponse à une exposition à un antigène (Ag). Les Ac ont d'une part la capacité de reconnaître et de se lier spécifiquement à un Ag précis, formant de ce que l'on appelle le complexe immun. D'autre part, ils sont doués de fonctions effectrices.

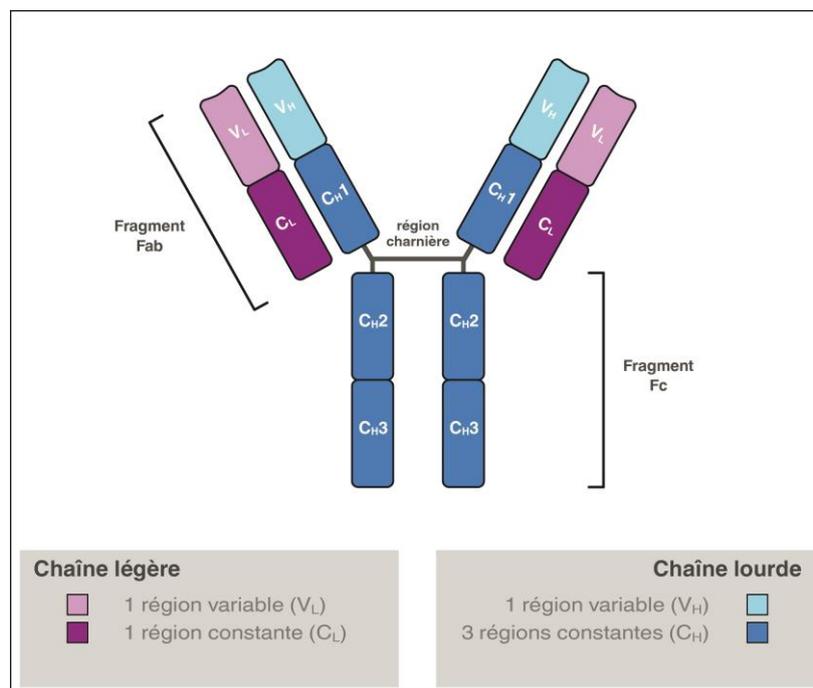


Figure 1 : Structure d'un Ac. Association de 2 chaînes lourdes (H) et de 2 chaînes légères (L) liées par ses ponts disulfures. Chaque chaîne est constituée de domaines constants (C) et d'un domaine variable (V). La partie appelée fragment Fc permet à l'Ac d'interagir avec les cellules immunitaires alors que le fragment Fab reconnaît un Ag précis.

Leur structure hétérodimérique est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques deux à deux (Figure 1). Des ponts disulfures inter et intra chaînes maintiennent la cohésion générale de l'ensemble en reliant les chaînes lourdes et légères ainsi que les chaînes lourdes entre elles. Les chaînes lourdes sont classables en 5 types différents (μ, γ, α, δ, ε) qui définissent un isotype d'Ig (M, G, A, D, E).

A, D, E). Par contre, il n'existe que 2 types de chaînes légères : κ et λ . Chaque chaîne est composée de domaines constants (CH pour les chaînes lourdes, CL pour les chaînes légères) et d'un domaine variable (VH et VL) (Figure 1). La partie variable ou fragment Fab est constituée de régions hypervariables (CDR = *complementarity determining regions*) qui participent à la structure du paratope, le site de reconnaissance de l'Ag, qui interagit avec l'épitope. Une Ig est monospécifique c'est-à-dire qu'elle reconnaît un Ag spécifique, et elle est dite bivalente car elle possède deux paratopes identiques, d'où la possibilité de lier deux Ag identiques par Ac. La partie constante ou fragment Fc, donne à l'Ac ses fonctions effectrices qui sont l'activation du complément ou de cellules immunitaires comme les macrophages ou les cellules *natural killer* (NK) qui possèdent le récepteur au fragment Fc (FcR). [1, 2, 3, 4]

1.2 Principe de production des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont des Ac produits à partir d'un seul clone de LB monovalents. Tous ces Ac obtenus vont reconnaître et se lier à un même épitope. C'est en 1975 que les chercheurs Georges Köhler et César Milstein mirent au point la technique de production *in vitro* de ces Ac, qui leur vaudra le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984 : la technique des hybridomes. Dans un premier temps, l'Ag d'intérêt est injecté à une souris (Figure 2). Après quelques semaines, des lymphocytes B activés (ou plasmocytes) sécrétant des Ac contre l'Ag choisi sont prélevés. Ils sont alors fusionnés grâce à l'ajout de polyéthylène glycol avec des cellules myéломateuses immortelles, permettant l'obtention des hybridomes. Les cellules myéломateuses sont sélectionnées au préalable pour leur déficience en enzymes hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT⁻) et thymidine-kinase (TK⁻). L'HGPRT et la TK sont des enzymes intervenant dans une des deux voies de synthèse des nucléotides puriques. Leur déficience conduit à l'utilisation par les cellules de la voie de néosynthèse, qui peut être bloquée par des substances telles que le méthotrexate ou l'aminoptérine. Les cellules sont déposées dans un milieu de culture sélectif hypoxanthine-aminoptérine-thymidine (HAT) sur des plaques multipuits. La seule voie de synthèse de nucléotides qu'il reste aux cellules myéломateuses est bloquée. Les cellules hybrides productrices restantes (HGPRT⁺ et TK⁺) sont récupérées et repiquées.

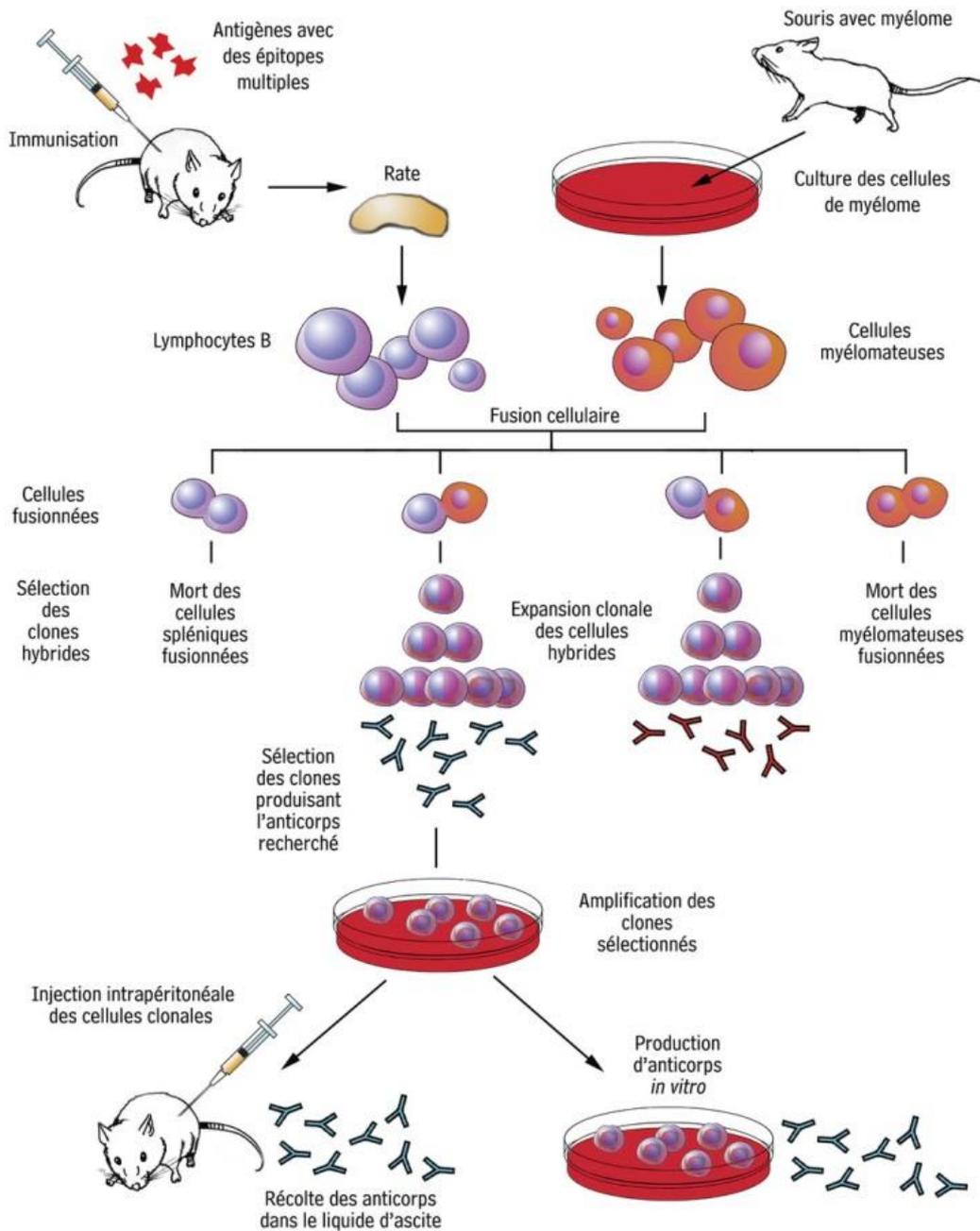


Figure 2 : Méthode de production des anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes. [extrait de Immunohématologie (2008) p53 par R. L'Italien]

Le premier AcM approuvé par la FDA fut le muromomab-CD3 (Orthoclone OKT3) en 1986. Cet Ac fut autorisé comme traitement anti-rejet dans la greffe de rein chez l'homme. Le muromomab était un AcM de type IgG2a d'origine murine dirigé contre la protéine CD3 présente sur tous les lymphocytes T humains matures. Par la suite, les scientifiques développèrent l'ingénierie génétique des AcM et les méthodes de production (ADN recombinant...) dans le but d'améliorer les propriétés de ces Ac mais surtout de trouver des solutions pour ne plus avoir de réactions de rejet du traitement par production par le système immunitaire humain d'Ac anti Ac de souris.

En effet, de nombreux nouveaux traitements ne franchissaient pas le cap des essais cliniques à cause de ces Ac humains anti Ac murins (AHAM) qui diminuaient l'efficacité des traitements et provoquaient des effets indésirables parfois graves. Donc par étapes, l'immunogénicité des AcM fut diminuée, en obtenant d'abord des Ac chimériques, puis humanisés et enfin totalement humains (Figure 3). Leur nomenclature particulière permet, en décomposant les syllabes, de caractériser l'origine ainsi que la cible d'un AcM. La dénomination commune internationale (DCI) de tous les AcM se termine par le suffixe « mab » pour *monoclonal antibodies*. La lettre ou syllabe précédant « mab » donne l'information sur l'origine de l'Ac.

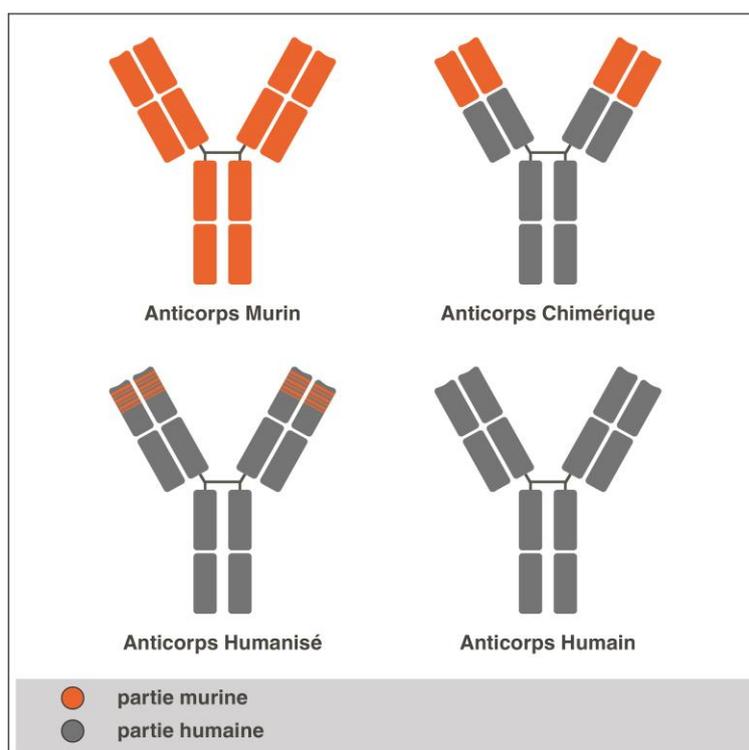


Figure 3 : Représentation schématique des différents types d'AcM

- Suffixe « -omab » pour les anticorps murins. Ce sont des Ac produits chez la souris. Leur principal défaut est qu'en réponse à leur administration dans l'organisme humain, ce dernier produit des Ac humains anti-souris AHAM. Cela a pour conséquences d'avoir une diminution de l'efficacité du traitement et l'apparition d'effets indésirables. Ce type d'Ac est à l'heure actuelle moins utilisé.
- Suffixe « -ximab » pour les anticorps chimériques, Ac humains à 60%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'Ac humain

sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un Ac murin. A cause de leur partie murine, certains patients vont développer des Ac humains anti Ac chimériques (AHAC).

- Suffixe « -zumab » pour les anticorps humanisés qui sont humains à 90%. Des parties hypervariables (CDR) d'un Ac murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine en remplacement des CDR humains. On obtient donc un Ac avec moins de 10% de régions murines. L'Ac humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée en raison de sa demi-vie longue dans l'organisme. La production par le système immunitaire d'Ac humains anti Ac humanisé (AHAH) est négligeable.
- Suffixe « -[m]umab » pour les anticorps humains. Ce sont des Ac 100% humains. Ils ont pour avantage de limiter l'immunogénicité et d'annuler le risque de synthèse d'Ac humains anti-souris.

Parfois ces différents suffixes sont devancés par une syllabe qui identifie la cible de l'Ac. La syllabe « -ki- » correspond au ciblage d'une interleukine. C'est le cas pour la molécule ixekizumab, Ac humanisé dont la cible est l'interleukine IL-17. On peut prendre aussi comme autres exemples d'anti interleukines secukinumab ou encore ustekinumab respectivement anti IL-17 et anti IL-12 / IL-23. La syllabe « -nos- » quant à elle indique que la cible est l'os, et on la retrouve dans la DCI d'un traitement de l'ostéoporose post ménopausique : denosumab.

Toujours dans l'optique de diminuer encore plus l'immunogénicité de ces Ac et d'améliorer leurs propriétés, les chercheurs ont développé par génie génétique d'autres formats structuraux qui utilisent en partie la structure des Ac : ce sont les protéines de fusion et les fragments d'Ac pégylés (Figure 4).

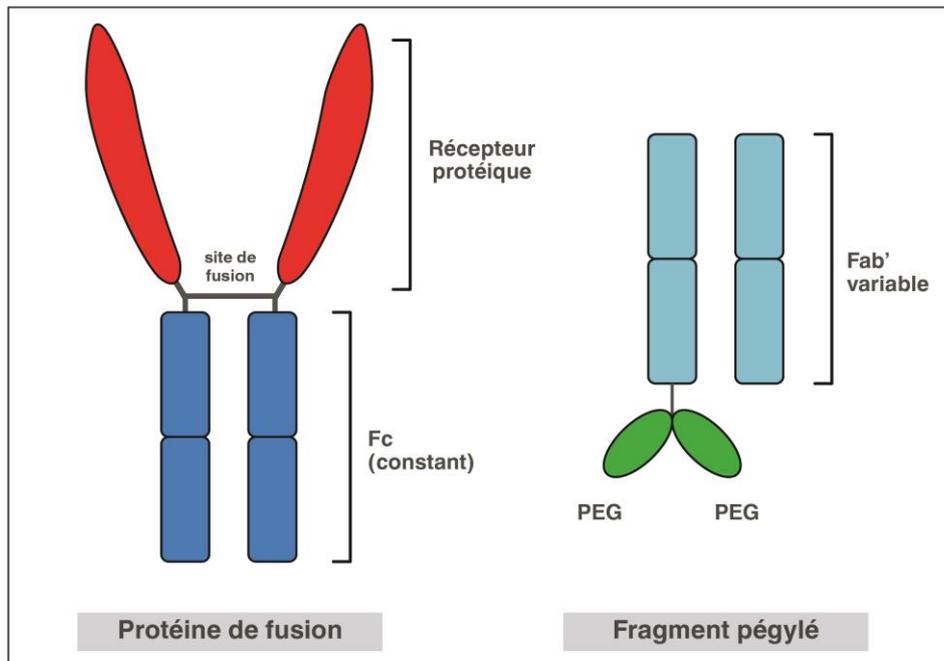


Figure 4 : Représentation schématique de deux dérivés d'AcM : la protéine de fusion et le fragment d'Ac pégylé. La cohésion des fragments est maintenue par des ponts disulfures. Fc = fragment cristallisable ; Fab' = fragment se liant à l'Ag ; PEG = polyéthylène glycol.

Les protéines de fusion sont constituées d'un récepteur protéique fixée à un fragment d'Ac, le fragment Fc d'une IgG1 d'origine humaine. Le récepteur protéique est la partie effectrice. Il aura pour ligand une cytokine particulière, des domaines membranaires d'Ag lymphocytaires ou encore un facteur de croissance. La présence du fragment Fc offre une demi-vie augmentée à la protéine de fusion et des propriétés fonctionnelles nombreuses (phagocytose, activation du complément, cytotoxicité). Dans la nomenclature, les protéines de fusion sont identifiables par un suffixe -cept dans leur DCI.

Le fragment d'Ac pégylé consiste en la conjugaison d'un fragment Fab' d'Ac avec deux molécules de polyéthylène glycol (PEG). Le PEG est fixé à distance du paratope dans le but d'éliminer tout problème d'encombrement stérique qui empêcherait la liaison de ce fragment Fab' à la cible. Le PEG a comme propriétés d'offrir d'allonger la demi-vie du fragment d'Ac et de lui offrir une biodisponibilité améliorée. Tout cela en le rendant plus soluble en phase aqueuse, et en diminuant son excrétion rénale. En revanche ce type de structure ne permet de fixer qu'un Ag, et l'absence de fragment Fc fait qu'il n'y a pas de fonction effectrice pour cette structure.[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

1.3 Mécanismes d'action généraux des anticorps thérapeutiques

Les anticorps thérapeutiques ont trois grands types d'actions (Figure 5). D'abord ils peuvent se lier à une cible et bloquer sa fonction. Ensuite ils sont capables d'activer des mécanismes effecteurs cellulaires responsables d'une cytotoxicité. Et enfin ils peuvent avoir une fonction de ciblage pour certaines cellules de l'immunité. [1, 2, 8, 10]

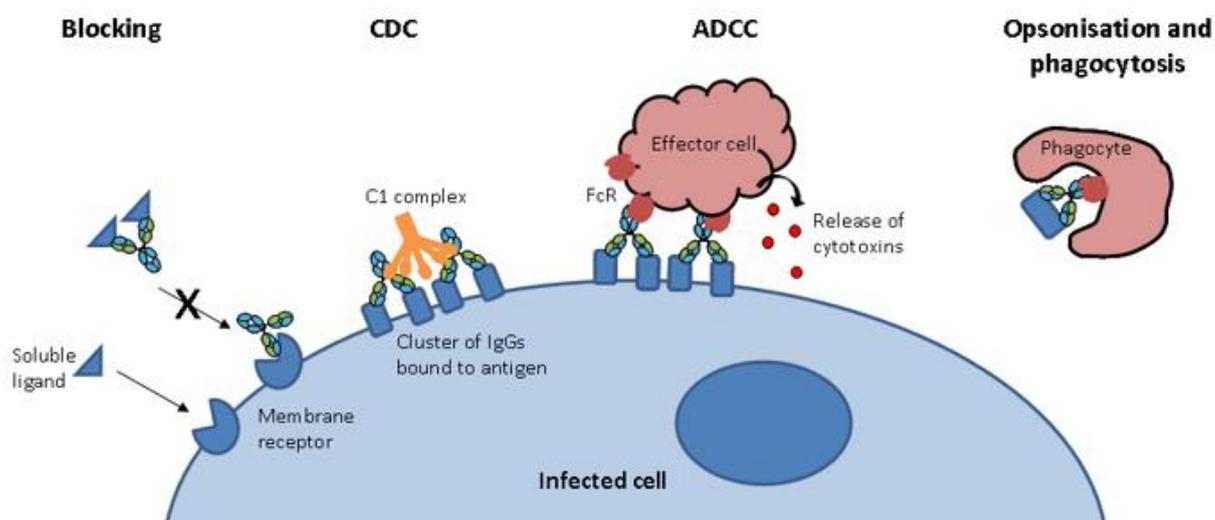


Figure 5 : Différents mécanismes d'actions des anticorps induisant une réponse immunitaire : blocage, opsonisation et phagocytose, cytotoxicité médiée par Ac (ADCC) et cytotoxicité dépendante du complément (CDC). [www.absoluteantibody.com (2016)]

1.3.1 Blocage

Les AcM ont la capacité de bloquer certaines cytokines, des médiateurs solubles ou encore des facteurs de croissance. Cette neutralisation est effective par liaison directe de l'Ac au facteur soluble ou à son récepteur membranaire au niveau de la cellule cible.

Citons l'exemple du *Tumor Necrosis Factor* ou TNF. Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire et immunomodulatrice aux nombreuses propriétés qui active le système immunitaire lors d'une agression et favorise la sécrétion des médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-6). Les Ac anti-TNF agissent par fixation directe à la cytokine

soluble ou à la cytokine membranaire, inhibant ainsi leurs propriétés pro-inflammatoires.

1.3.2 Cytotoxicité

Deux voies de cytotoxicité sont à mettre en évidence :

- La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) : l'AcM se fixe à la membrane de la cellule cible. Il y a alors initiation de la cascade d'activation du complément. Celle-ci conduit à la formation du complexe d'attaque de la membrane cellulaire et donc à la lyse osmotique de la cellule cible. Cette voie de signalisation fonctionne sans l'intervention de cellules immunitaires.
- La cytotoxicité médiée par anticorps (ADCC) : l'AcM va désigner la cellule cible à détruire en se fixant sur la cellule cible. Les cellules immunitaires effectrices (monocytes et macrophages, lymphocytes NK) disposant de récepteurs à son fragment constant Fc FcγR vont se lier à celui-ci et vont attaquer la cellule par l'action des perforines et granzymes.

1.3.3 Ciblage

Les AcM vont directement se fixer sur la cellule cible pour la recouvrir et favoriser sa phagocytose par les macrophages, après reconnaissance de leur fragment Fc par les récepteurs FcγR présents sur la membrane des monocytes, macrophages et polynucléaires . C'est l'opsonisation.

2 Pathologies ciblées par les anticorps monoclonaux disponibles à l'officine

2.1 Rhumatismes inflammatoires chroniques

2.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui gonflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement. Au début, elle se manifeste par des douleurs majoritairement nocturnes, surtout en seconde partie de nuit et des raideurs matinales. Sans traitement, ces articulations ont tendance se déformer progressivement au fil du temps. La polyarthrite rhumatoïde touche le plus souvent les mains, les poignets, les genoux et les petites articulations des pieds. En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut être responsable de handicap au bout d'une dizaine d'années. Elle finira par se compliquer avec des atteintes extra-articulaires au niveau des nerfs, des poumons, du cœur et des vaisseaux.

C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires avec 200 000 cas estimés en France, soit environ 0,3 % de la population. La maladie peut survenir à tous les âges. mais on la voit apparaître le plus souvent entre 40 et 60 ans mais il existe des formes précoces qui surviennent avant l'âge de 30 ans. La fréquence est supérieure chez la femme que chez l'homme en raison de la période de péri-ménopause chez ces dernières. Cela dit après 60 ans, la fréquence est identique quelque soit le sexe de l'individu.

La PR est une maladie auto-immune. Un dérèglement du système immunitaire va provoquer une inflammation au niveau de la membrane synoviale des articulations. La membrane finit par s'épaissir et sécrète plus de liquide synovial. Il y a alors plus d'enzymes (métalloprotéases), radicaux libres... qui finissent par endommager le cartilage et les tendons.

L'étiologie de la maladie est mal connue mais on sait qu'elle est multifactorielle. Elle met en jeu des facteurs environnementaux (tabac, pollution), des facteurs hormonaux, et des facteurs génétiques. Les protéines HLA (*Human Leucocyte*

vers des profils Th1 et Th17 via les IL-12 et IL-23 (Figure 6). Les LT activés induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF. En parallèle les LB sont activés. Ils produisent des auto Ac anti peptides citrullinés (ACPA) et facteur rhumatoïde (FR) qui maintiendraient les LB à l'état activé, aidant à la persistance de l'état pro-inflammatoire.

Les taux importants de TNF au niveau de l'articulation favorisent l'angiogénèse, l'activation et la prolifération des fibroblastes et synoviocytes, l'infiltration de nombreuses cellules immunitaires contribuant à l'inflammation. Tout ceci a pour conséquence un épaississement de la membrane synoviale que l'on appelle le pannus. Le cartilage articulaire et même le tissu osseux finissent par être lésés à cause des enzymes protéolytiques produites par les synoviocytes ainsi que l'excès d'activation des ostéoclastes. Les anti-TNF sont les AcM du traitement de la polyarthrite rhumatoïde mais les cibles thérapeutiques potentielles ne manquent pas. [12, 13, 14, 15, 16]

2.1.2 Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique, caractérisé par des douleurs au niveau des articulations des vertèbres et du bassin. Le terme « ankylosante » fait référence à une complication qui survient au bout de plusieurs années d'évolution de la maladie où dans certains cas, les vertèbres fusionnent entre elles rendant la colonne vertébrale très rigide. Environ 1% de la population est touchée par la maladie, principalement dans une tranche d'âge allant de 15 ans à 40 ans. La maladie évolue le plus souvent lentement, par poussées accompagnées de douleurs importantes et quasi permanentes ce qui altère grandement la qualité de vie des patients et peut parfois les conduire au handicap.

Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, l'origine exacte de la spondylarthrite reste inconnue. Mais on sait qu'il y a intervention de facteurs environnementaux, ainsi qu'une composante héréditaire avec des facteurs de risque génétiques, avec en particulier le HLA-B27 dont le rôle exact n'est pas entièrement élucidé.

L'implication de deux interleukines est à souligner : l'IL-23 et l'IL-17. IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire de la famille de l'IL-12 (leur structure est commune).

Elle est produite par les CPAg et induit le maintien de la polarisation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes Th17. Les Th17 synthétisent l'IL-17, une

autre cytokine pro-inflammatoire à l'origine de la production de l'IL-1, l'IL-6, du TNF et des chimiokines pro-inflammatoires. Dans la SA on retrouve des taux élevés d'IL-17 au niveau plasmatique et dans le liquide synovial des articulations ainsi que de nombreuses cellules à profil Th17. Actuellement la plupart des thérapeutiques est dirigée contre le TNF mais l'IL-17 s'avère être une autre cible pour lesquels les traitements obtiennent de bons résultats. [17, 18, 19, 20, 21]

2.1.3 Rhumatisme psoriasique (Rps)

Le rhumatisme psoriasique également nommé arthrite psoriasique, est un rhumatisme inflammatoire chronique auquel est associé un psoriasis en plaques. Les difficultés pour en établir le diagnostic font qu'il est compliqué d'obtenir des données épidémiologiques. Les chiffres peuvent être très variable selon les études. En général cette pathologie est diagnostiquée chez les adultes de 30 à 50 ans. Il en existe une forme juvénile qui est classée dans les arthrites juvéniles idiopathiques.

En ce qui concerne le tableau clinique, les lésions cutanées (voir la partie psoriasis) sont accompagnées de douleurs articulaires, d'enthésite, de gonflement des articulations et d'une rigidité de celles-ci. Précisons que les signes de psoriasis peuvent précéder les atteintes articulaires ou alors apparaître simultanément. Avec tous ces symptômes les patients souffrent d'une fatigue intense.

Là encore, l'axe IL-23 / Th17 est préssenti pour jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie car des taux élevés de cellules Th17 et pro-inflammatoires sont retrouvés ainsi que des niveaux importants d'IL-17A et autres médiateurs pro-inflammatoires (TNF, IL-1 β ...), aussi bien au niveau des articulations touchées que des lésions dermatologiques. Les thérapeutiques anti-TNF et les anti-IL-17 ont montré leur efficacité dans le traitement des symptômes de la maladie. [22, 23, 24, 25, 26, 27]

2.1.4 Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

L'arthrite juvénile idiopathique correspond à un groupe de pathologies inflammatoires articulaires persistantes. Ces maladies auto-immunes ont comme points communs de ne pas avoir d'origine clairement identifiée et elles évoluent depuis au minimum

6 semaines chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 16 ans. Il y aurait environ 5000 enfants en France qui souffriraient d'AJI, sachant que les filles sont plus touchées que les garçons. Ces pathologies ne sont pas héréditaires mais on suspecte une prédisposition génétique.

Dans ce groupe on retrouve l'AJI oligo articulaire, l'AJI polyarticulaire sans ou avec facteur rhumatoïde, l'AJI systémique (maladie de Still), l'arthrite psoriasique, l'arthrite indifférenciée et enfin l'arthrite avec enthésite. Ces pathologies se différencient par le nombre d'articulations concernées, et par les symptômes qui leur sont associés (éruptions cutanées, fièvre...).

- L'AJI oligo-articulaire est caractérisée par une atteinte d'au maximum quatre articulations pendant les six premiers mois de la maladie. Par la suite le nombre d'articulations touchées peut augmenter dans ce cas l'AJI oligo-articulaire sera qualifiée d'étendue. Les atteintes articulaires des grosses articulations ne sont pas symétriques. Cette forme est fréquemment associée à une uvéite. La prédisposition féminine pour cette AJI est grande.
- L'AJI polyarticulaire avec et sans facteur rhumatoïde sont deux formes d'AJI qui touchent cinq articulations et plus dès les six premiers mois d'évolution de la pathologie. L'arthrite est le plus souvent systémique c'est-à-dire que toutes les articulations sont atteintes. La forme à facteur rhumatoïde (FR) est rare avec moins de 5 % des AJI mais elle est considérée comme grave. Les atteintes débutent au niveau des petites articulations des os de la main ou du pied avant de se propager aux plus grosses. La forme polyarticulaire sans FR touche directement tous les types d'articulations.
- L'AJI systémique donne en plus des symptômes articulaires des symptômes systémiques tels que de la fièvre ou des éruptions cutanées. Cette présence de symptômes systémique est le signe d'une atteinte d'organes au niveau desquels on retrouve des signes importants d'inflammation (péricardite...). Elle atteint au moins 5 articulations.
- Le rhumatisme psoriasique (RP) associe des atteintes articulaires à un psoriasis. Il peut aussi toucher les adultes comme vu précédemment.
- L'arthrite avec enthésite est une arthrite dans laquelle on retrouve en plus une inflammation de la zone d'insertion des tendons sur l'os appelée enthèse. Le plus souvent, ce sont les grosses articulations des membres inférieurs qui

sont atteintes. Les garçons sont plus touchés que les filles. A noter que l'on retrouve chez la plupart de ces patients l'Ag HLA B27.

- L'arthrite indifférenciée est une arthrite qui n'entre pas dans les catégories citées précédemment.

[28, 29, 30, 31]

2.2 Dermatose inflammatoire chronique : le psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique fréquente qui concerne environ 2% des français. C'est une maladie qui affecte indifféremment les hommes ou les femmes, à des degrés de sévérité variables, et qui n'est pas contagieuse. La forme la plus fréquente de psoriasis est le psoriasis en plaques mais il existe toutefois des formes moins typiques (psoriasis pustuleux...). L'épiderme voit son renouvellement accéléré par une hyper-prolifération anarchique des kératinocytes. Les cellules épidermiques sont renouvelées en quelques jours, contre un mois en temps normal. Ce processus s'accompagne d'une inflammation causée par un afflux de cellules immunitaires (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes) au niveau du derme. Les lésions caractéristiques du psoriasis en plaques sont des plaques érythémato-squameuses c'est à dire que ce sont des plaques arrondies rouges, bien délimitées avec de la peau morte d'aspect blanchâtre qui se détache. Elles sont principalement localisées au niveau des zones de frottement telles que les coudes, les genoux, la région du sacrum et le cuir chevelu. L'impact psychologique de cette maladie est important chez les malades.

De nombreux gènes impliqués dans divers processus immunitaires sont mis en cause dans la prédisposition à la maladie comme le gène PSOR qui est clairement identifié comme un facteur de risque ou encore des gènes impliqués dans l'axe IL-23 / Th17.

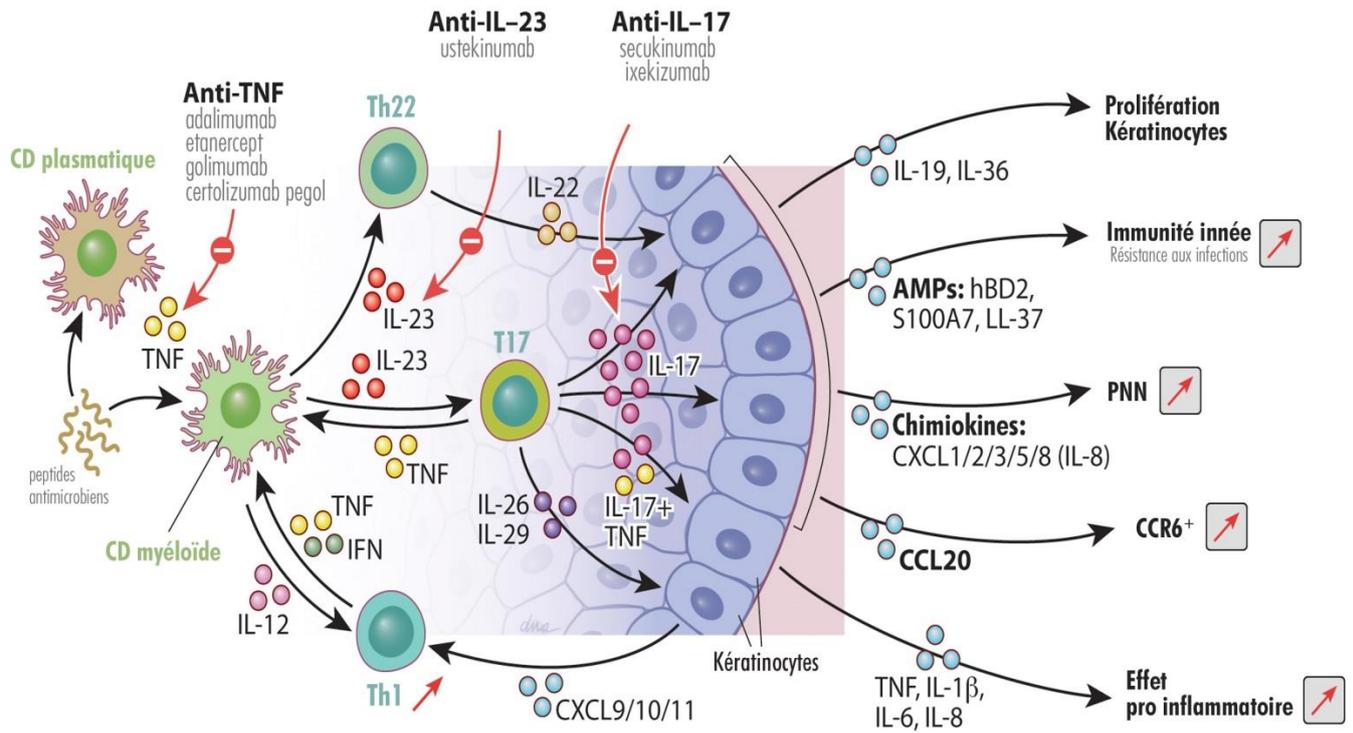


Figure 7 : Physiopathologie du psoriasis avec les effets de l'axe IL-23 / Th17 sur les kératinocytes de l'épiderme. Régulés par l'IL-23, les Th17 (et Th22) agissent sur les kératinocytes en induisant une hyperplasie épidermique, une régulation positive de la réponse immunitaire innée, le recrutement épidermique de neutrophiles et cellules dendritiques par une production accrue de chimiokines dérivées de kératinocytes et la transcription de plusieurs gènes pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et IL-8) qui agissent en synergie avec le TNF pour entretenir l'inflammation dans la peau psoriasique. AMPs = antimicrobial peptides ; CD = cellule dendritique ; IFN = interféron ; PNN = Polynucléaire neutrophile ; TNF = tumor necrosis factor [d'après 34]

Au niveau cellulaire (Figure 7), les cellules dendritiques (CD) myéloïdes activées des ganglions lymphatiques présentent les Ag aux lymphocytes naïfs et sécrètent en plus des cytokines comme les IL-23 et IL-12. Ces deux actions combinées contribuent à la différenciation de ces lymphocytes en LT effecteurs Th1 , Th17 et Th22. Ces LT activés infiltrer la couche de kératinocytes. Les Th22 y sécrètent de l'IL-22 qui induit une réponse immunitaire innée au niveau de l'épithélium et active la prolifération des kératinocytes. Les Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires IL-17A et F, IL-22 et du TNF pro-inflammatoires. Les Th1 produisent quant à eux de l'IL-2, IFN γ et TNF. La sécrétion de ces nombreux médiateurs pro-inflammatoires conduit une amplification de la réaction inflammatoire épidermique ainsi qu'à un recrutement augmenté de cellules effectrices activées. Les traitements développés peuvent alors être dirigés contre plusieurs cibles. Les anti-TNF sont efficacement utilisés dans le

traitement de la maladie mais plus récemment les anti-IL-12 et IL-23 (ustekinumab) ainsi que les anti-IL-17 (ixekizumab, secukinumab) ont montré de bons résultats. [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]

2.3 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI sont des pathologies caractérisées par une réaction inflammatoire chronique du système digestif, accompagnée d'une infiltration de cellules immunitaires. Sous l'appellation MICI on retrouve deux pathologies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

La maladie de Crohn peut en atteindre n'importe quelle section mais touche plus couramment l'iléon, le cæcum, le colon et l'anus. La muqueuse digestive est lésée dans toute son épaisseur mais de façon discontinue sur la zone atteinte de tube digestif. Cela se traduit cliniquement par des diarrhées avec ou sans émission de sang et glaire, des douleurs abdominales et rectales, des fissures, fistules ou abcès dans la région anale. La rectocolite hémorragique touche quant à elle le colon et/ou le rectum, avec des lésions plus superficielles de la muqueuse. Les principaux symptômes associés sont une diarrhée sanglante, une urgence et un ténesme, des douleurs abdominales et parfois de la fièvre. Parfois il est possible d'observer chez certains malades des manifestations plus systémiques comme des atteintes cutanées (érythèmes...) ou articulaires (arthrite voire polyarthrite). Dans les deux cas, ces symptômes s'accompagnent d'une altération de l'état général du malade avec une fatigue importante et un amaigrissement (particulièrement dans le cas de la maladie de Crohn). Les MICI évoluent en alternant phases de poussée plus ou moins longues et périodes de rémission.

Les MICI sont généralement diagnostiquées chez de jeunes adultes de 20 à 30 ans vivant dans les pays développés. Leur étiologie n'est pour le moment pas totalement définie. On sait qu'il y a de nombreux facteurs de risques dits environnementaux : tabac, appendicectomie, gradient géographique nord / sud et mode de vie occidental, prise de contraceptifs oraux... Les facteurs génétiques identifiés sont eux aussi nombreux avec près de 200 loci repérés. Tous ces facteurs contribuent à créer des dérèglements au niveau de l'épithélium, de la flore bactérienne, et du système immunitaire intestinal.

Dans la maladie de Crohn, le polymorphisme de gènes tels que NOD2 (impliqué dans l'immunité innée) et ATG16L1 (impliqué dans l'autophagie) ou MUC2 (impliqué dans la protection de l'épithélium) sont clairement identifiés comme facteurs de risques. De plus, on sait qu'il y a un déséquilibre du côté des cellules de l'immunité adaptative, entre les lymphocytes à profils Th1 (sécrèteur d'IL-12) / Th17 (sécrèteurs d'IL-17, IL-22, TNF et IFN γ) et les LT régulateurs (sécrèteurs d'IL-10, IL-35 et TGF β), en faveur des Th17 pro-inflammatoires. D'où la présence d'infiltrats inflammatoires avec une forte présence de Th1 et Th17 chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Il y a donc activation de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6) et un recrutement de cellules immunitaires activées dans la paroi intestinale (lymphocytes et macrophages).

Si l'on considère la rectocolite hémorragique, on aurait là aussi des dysfonctionnements au niveau des immunités innée et adaptative avec d'une part une diminution des PPAR- γ au niveau des colonocytes (régulateurs négatifs de NF- κ B) et d'autre part une quantité importante de lymphocytes à profil Th2 (sécrèteurs d'IL-5) associée à des taux élevés d'IL-4 et IL-13.

Enfin il faut noter le rôle important joué par une population de cellules particulière, responsable de l'intégrité de certains épithéliums : les *innate lymphoid cells* (ILCs). Elles réagissent notamment aux antigènes alimentaires et aux fragments microbiens. Les ILC1s et ILC3s productrices d'IL-17A sont impliquées dans les MICI. [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]

2.4 Pathologie oculaire : la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge, aussi appelée DMLA, est une pathologie évolutive chronique. Elle atteint l'œil, et plus particulièrement la rétine dans sa partie centrale (ou macula). La dégradation progressive et surtout irréversible de cette zone de l'œil (épithélium rétinien) engendre une diminution de l'acuité visuelle, avec pour symptôme une perte de la vision centrale (scotomes). Le champ visuel périphérique est quant à lui généralement préservé. La maladie a la caractéristique d'être bilatérale. En effet, une fois le premier œil touché, le risque que le deuxième œil soit atteint à son tour est accru de 10% chaque année.

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle ayant pour origine des facteurs environnementaux (l'âge et le tabagisme) ainsi qu'une prédisposition génétique. Le tabagisme augmente le risque de survenue de la maladie d'un facteur 3 à 6, alors que l'obésité l'augmente par 2.

Cette maladie existe en deux formes : la DMLA atrophique dite « sèche » et la DMLA exsudative ou « humide ». La forme atrophique correspond à un amincissement de la macula lié à une disparition des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ainsi que des photorécepteurs. Cette forme évolue sur une période de cinq à dix ans.

En revanche, la forme exsudative est un processus bien plus rapide : la baisse de l'acuité visuelle est brutale, et est effective en quelques jours à semaines. Une néo vascularisation, avec implication du VEGF (*Vascular Endothelial Groth Factor*) va se développer anormalement dans la macula. Sang et sérum vont diffuser, ce qui va modifier le fonctionnement de la rétine.

Actuellement, seule la forme « humide » peut être traitée par les thérapeutiques anti-VEGF. Mais même après traitement, il n'est pas rare de la voir évoluer vers une forme atrophique que l'on ne saura traiter. [50, 51]

2.5 Pathologie pulmonaire : l'asthme allergique

L'asthme est une affection respiratoire chronique engendrée par une inflammation transitoire des bronches, associée à une bronchoconstriction et une hypersécrétion de mucus. Il en résulte une obstruction bronchique transitoire qui va se traduire par des crises de dyspnée sifflante, souvent nocturnes, d'intensité et de durée variable selon les individus. En France, la prévalence de l'asthme est de 6 à 7 % de la population générale. Le patient tousse, est particulièrement essoufflé et a des difficultés à respirer associées à une oppression thoracique.

L'asthme est décrit sous deux formes : l'asthme allergique (extrinsèque) et l'asthme non allergique (intrinsèque). Ici nous nous intéressons à l'asthme allergique.

Son étiologie n'est pas entièrement connue mais il résulte de la conjonction de facteurs environnementaux (allergènes, tabac, particules fines, polluants) et génétiques (antécédents d'atopie).

(FcεR1) sur la membrane des mastocytes, basophiles et polynucléaires éosinophiles. En réponse, ces cellules sécrètent à leur tour tout un panel de médiateurs (histamine, prostaglandines et leucotriènes) responsables du maintien de l'inflammation bronchique.

Par ailleurs, le rôle joué par l'épithélium pulmonaire est à souligner. En effet, suite aux agressions répétées qu'elles subissent, les cellules épithéliales réagissent en relarguant principalement de l'IL-25, de l'IL-33 et du TLSP. Ces médiateurs activent les effecteurs immunitaires tels que les mastocytes, éosinophiles et basophiles, NK. Ils stimulent aussi un type de lymphocytes innés retrouvés au niveau de divers épithéliums humains dont l'épithélium pulmonaire : les *Type 2 innate lymphoid cells* ou ILC2s. Les ILC2s interviendraient dans l'initiation et l'entretien du phénomène d'inflammation allergique. Lorsque ces cellules sont activées, elles sécrètent l'IL-5 et l'IL-13, deux cytokines à profil Th2. IL-5 permet l'activation et le recrutement des éosinophiles, amplifiant l'inflammation. IL-13 quant à elle intervient, comme vu précédemment, dans l'activation des LB et provoque l'hyper réactivité bronchique et jouerait sur la production de mucus.

Ces différentes voies de signalisation récemment mises en évidence dans l'asthme allergique offrent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, particulièrement pour les AcM. [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61]

2.6 Ostéoporose

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette qui est caractérisée par une densité minérale osseuse basse et une détérioration de la micro architecture du tissu osseux. Cela conduit à une fragilisation de l'os et à une susceptibilité accrue aux fractures. Au niveau clinique, on observe plus de fractures du fémur, de vertèbres, de la hanche ou du poignet.

Elle est liée à l'âge et aux modifications hormonales qui accompagnent la ménopause. Elle concerne donc principalement les femmes de plus de cinquante ans. Le remodelage osseux physiologique consiste en l'alternance de phases de lyse du tissu osseux par les ostéoclastes (ostéolyse) et de phases de formation par les ostéoblastes.

Quatre étapes sont mises en évidence :

- L'activation. Les précurseurs hématopoïétiques d'ostéoclastes sont activés et se différencient en ostéoclastes ;
- La résorption où les ostéoclastes creusent une lacune dans le tissu osseux ;
- L'inversion : les ostéoclastes sont remplacés dans la lacune par des précurseurs ostéoblastiques ;
- La reconstruction ou ostéoformation. Les ostéoblastes créent la nouvelle matrice osseuse.

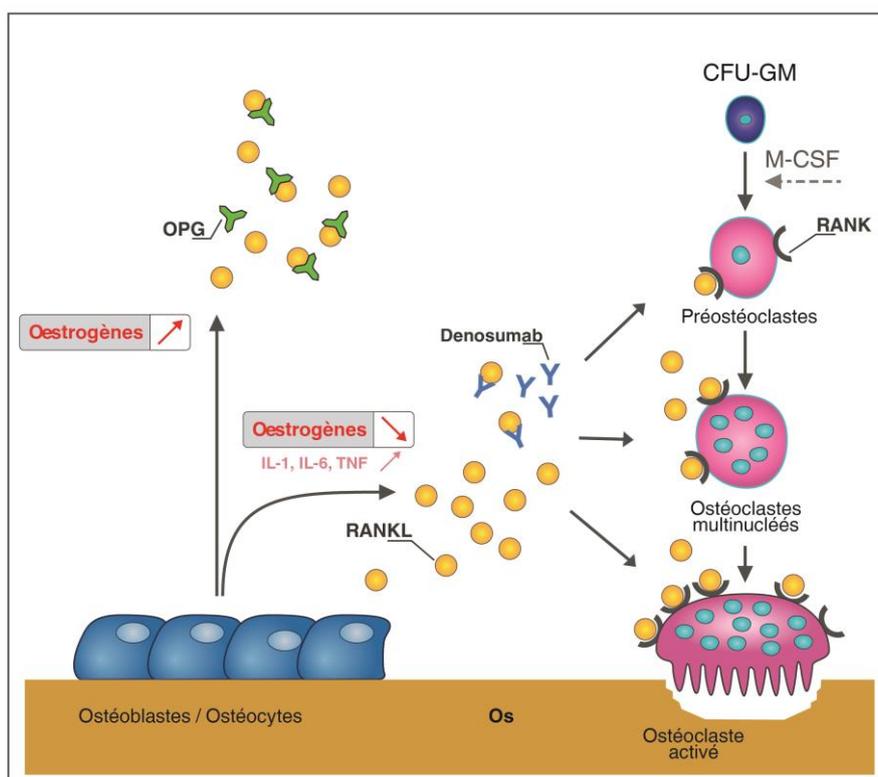


Figure 9 : Fonctionnement de la voie de signalisation RANK / RANKL / OPG dans le processus du remodelage du tissu osseux. RANKL a une action pro-ostéolytique, inhibée par l'OPG. Ces deux antagonistes sont produits par les ostéoblastes, avec une régulation par les oestrogènes. [d'après D. Wendling, *Effets osseux des biomédicaments au cours des rhumatismes inflammatoires – Les dernières données, Rhumatos n°84 (2013)*]

La régulation de ce processus repose essentiellement sur le « système » RANK / RANKL / OPG (Figure 9). RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand*) assure un rôle primordial dans la communication entre ostéoblastes et ostéoclastes. Il est synthétisé par les ostéoblastes et surtout les ostéocytes.

RANKL est le médiateur clé nécessaire à la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Le récepteur RANK exprimé en surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs hématopoïétiques, reconnaît RANKL. En parallèle, les ostéoblastes sont aussi capables de sécréter un récepteur soluble capable de fixer RANKL, l'ostéoprotégérine (OPG). L'OPG, est un inhibiteur du RANKL. En se liant au RANKL, elle empêche sa fixation au récepteur RANK membranaire des ostéoclastes et donc diminue la résorption osseuse. Le processus normal de résorption osseuse repose donc sur l'équilibre permanent entre RANKL et OPG. Le remodelage osseux est en plus régulé par des facteurs de croissance (TGF β ...) et par certaines hormones comme les œstrogènes. Ceux-ci ont un effet protecteur du tissu osseux. Ils augmentent la production d'OPG et diminuent la synthèse de RANKL par les ostéoblastes, empêchant ainsi la différenciation des précurseurs, l'activation des ostéoclastes et donc la résorption de l'os. Les œstrogènes inhibent aussi l'apoptose des ostéocytes et ont tendance à faire augmenter celle des ostéoclastes. Dans le cas de l'ostéoporose post-ménopausique, on note une carence en œstrogènes. Cette carence conduit au déséquilibre de ce ratio RANKL / OPG qui penche alors en faveur de RANKL. La différenciation des précurseurs en ostéoclastes augmente et donc la résorption du tissu osseux est plus importante. La conséquence est une perte de densité osseuse plus ou moins marquée. Pour le moment un seul AcM ciblant le RANKL, le denosumab, est commercialisé. [62, 63, 64, 65, 66]

2.7 Syndrome périodique lié à la cryopyrine (CAPS)

Le syndrome périodique lié à la cryopyrine (CAPS) est une fièvre récurrente héréditaire d'expression clinique variable. On y retrouve trois phénotypes cliniques de gravité croissante qui sont l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle et Wells (MWS), et le syndrome chronique inflammatoire cutané et articulaire (CINCA). Ce sont des maladies auto-inflammatoires très rares. En France elles ne touchent que 150 à 200 personnes soit une prévalence de 1 / 360 000.

Dans leur forme la moins sévère, le FCAS, les symptômes apparaissent par poussées déclenchées par le froid. Ils sont généraux avec en particulier une fatigue intense, un malaise général accompagné de frissons et sueurs, de myalgies intenses avec sensation de jambes lourdes et des œdèmes des membres inférieurs.

Une éruption cutanée violacée maculeuse non prurigineuse apparaît. Il y a en plus des céphalées violentes.

La forme intermédiaire est le MWS. Les symptômes généraux sont là aussi présents mais il y a plus de signes neurologiques. En effet, aux céphalées s'ajoutent des acouphènes et des troubles de l'attention. Il y a un risque d'amylose secondaire dans 25 % des cas.

Le CINCA est la forme la plus sévère de la maladie, qui est active en permanence. Car en plus des symptômes cités précédemment, le sujet est atteint d'un retard staturo-pondéral et de développement, ainsi qu'une dysmorphie faciale (présence de bosses frontales). Le CINCA est caractérisé par la présence de signes oculaires sévères (œdème papillaire, uvéite...), d'anomalies cérébrales (anomalies de la substance blanche, hydrocéphalie...) et d'une méningite aseptique.

Les CAPS ont une origine génétique, la mutation d'un même gène codant pour la troisième protéine de la famille des *Nod Like Receptors* (NLRP3) ou cryopyrine. NLRP3 est un récepteur intracellulaire. La fixation d'antigène type bactérie (PAMPS) ou danger (DAMPS) à la cryopyrine engendre son activation et forme l'inflammasome. Cet inflammasome active la caspase 1 qui synthétise l'IL-1 β à partir de la pro-IL-1 β . La mutation génétique a pour conséquence une sécrétion dérégulée et excessive de l'IL-1 β . La cytokine IL-1 joue un rôle majeur dans l'induction de la fièvre par une action directe sur les centres de l'hypothalamus où à lieu le contrôle de la température corporelle. De plus, elle favorise l'expression de molécules d'adhérence au niveau de l'endothélium vasculaire, ce qui accroît la migration leucocytaire vers les sites inflammés. C'est pourquoi l'IL-1 β est la cible de l'AcM utilisé dans le traitement des CAPS : le canakinumab. [67, 68]

3 LES ANTICORPS MONOCLONAUX A L'OFFICINE

3.1 Molécules disponibles à l'officine (classification par cible)

En 2017, 14 spécialités à base d'AcM sont disponibles dans les officines françaises sous forme injectable, en proposant selon les cas différents dosages ainsi que différents dispositifs d'injection (seringues ou stylos pré-remplis, ou kit d'injection). Dans cette partie nous allons les détailler en utilisant une classification selon leur cible thérapeutique avec les anti-TNF d'une part, les anti-VEGF d'autre part, les anti-interleukines et enfin les AcM ayant d'autres cibles (Tableau 1).

Tableau 1 : AcM et dérivés disponibles à l'officine en 2017

*dosage 10mg , **25mg , ***50mg ; °75mg , °°150mg

PR = polyarthrite rhumatoïde ; SA = spondylarthrite ankylosante ; Rpso = rhumatisme psoriasique ; Pso = psoriasis ; MC = maladie de Crohn ; RH = rectocolite hémorragique ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge ; OMD = œdème maculaire diabétique ; CAPS = syndrome périodique lié à la cryopyrine ; PH = prescription hospitalière ; PIH = prescription initiale hospitalière ; PRS = prescription réservée aux spécialistes, Rhumato = rhumatologie ; Dermato = dermatologie ; MI = médecine interne ; Péd = pédiatrie ; Pneumo = pneumologie ; Ophtalmo = ophtalmologie ; Gastro = gastroentérologie ; Hépatologie = hépatologie.

DCI	SPECIALITE	CIBLE	STRUCTURE	INDICATIONS	PRESCRIPTION	RESTRICTION PRESCRIPTEUR	FORME	QUANTITE	PRIX 2017 (EURO)
adalimumab	HUMIRA®	TNF	IgG1	PR, SA, Pso, Rps, RH, MC	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI, Péd, Gastro	seringue stylo flacon	2	814,25 814,25 898,20
certolizumab pegol	CIMZIA®	TNF	fragment pégylé	PR, SA, Rps	PIH annuelle	Rhumato, MI	seringue	2	773,41
etanercept	ENBREL® BENEPALI®	TNF	protéine de fusion	PR, SA, Pso, Rps, AJI	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI, Péd, Gastro, Hépat	flacon seringue stylo	4	167,30 * 407,99 ** 791,87 *** 678,42
golimumab	SIMPONI®	TNF	IgG1	PR, SA, Rps, RH	PIH annuelle	Rhumato, MI, Péd, Gastro, Hépat	seringue stylo	1	880,46
afibercept	EYLEA®	VEGF-A	protéine de fusion	DMLA	PRS	Ophtalmo	flacon	1	681,66
ranibizumab	LUCENTIS®	VEGF-A	IgG	DMLA, OMD	PRS	Ophtalmo	seringue flacon	1	738,40
canakinumab	ILARIS®	IL-1β	IgG1	CAPS, AJI	PH	Rhumato, Dermato, MI, Péd	flacon	1	11360,89
ixekizumab	TALTZ®	IL-17	IgG4	Pso	PIH annuelle	Dermato, MI	seringue stylo	1	1029,56
secukinumab	COSENTYX®	IL-17	IgG1	Pso, SA, Rps	PIH annuelle	Dermato, MI	seringue stylo	1 ou 2	588,87 (1) 1139,74 (2)

DCI	SPECIALITE	CIBLE	STRUCTURE	INDICATIONS	PRESCRIPTION	RESTRICTION PRESCRIPTEUR	FORME	QUANTITE	PRIX 2017 (EURO)
ustekinumab	STELARA®	IL-12 IL-23	IgG1	Pso, Rpso, MC	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI	flacon seringue	1	2486,99
omalizumab	XOLAIR®	IgE	IgG1	Asthme allergique Urticaire chronique	PIH annuelle PRS	Pneumo, Péd, Dermato, MI	seringue	1	184,49 ° 361,67 °°
abatacept	ORENCIA®	CD80/86	protéine de fusion	PR	PIH annuelle	Rhumato, MI	stylo	4	947,88
denosumab	PROLIA®	RANKL	IgG2	Ostéoporose	-	-	seringue	1	188,30
tocilizumab	ROACTEMRA®	IL-6R	IgG1	PR, artérite à cellules géantes	PIH annuelle	Rhumato, MI	seringue	4	923,04

3.1.1 Anti-TNF

3.1.1.1 Adalimumab HUMIRA®

Adalimumab est un AcM humain recombinant de type IgG1. Cet Ac a la capacité d'inhiber la fixation du TNF en se liant à celui-ci. La liaison du TNF à ses récepteurs TNFp55 et p75 est impossible.

Cette molécule est indiquée dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques :

- La polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond est inadéquate ;
- La spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ;
- Le rhumatisme psoriasique évolutif ;
- Le psoriasis en plaques modéré à sévère ;
- La maladie de Crohn modérée à sévère ;
- L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant de plus de deux ans ;
- La rectocolite hémorragique ;
- L'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et panuvéïte chez l'adulte en cas d'inefficacité ou de CI à la corticothérapie.

Les protocoles thérapeutiques sont propres à chaque indication avec des posologies et des rythmes d'administration spécifiques. Dans le cadre d'un usage en pédiatrie, les doses à administrer sont même à calculer en fonction du poids et de la taille du patient. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte la posologie est de 40 mg en injection SC toutes les deux semaines.

HUMIRA® en solution injectable SC 40 mg est présenté en seringues pré-remplies unidoses de 0,4 ml ou en stylos pré-remplis de 0,4 ml. Il existe une forme pédiatrique en flacons de 0,8 ml. Il est utilisé seul ou en association avec le Méthotrexate. [69, 70, 71, 72, 73]

3.1.1.2 Certolizumab pegol CIMZIA®

Il s'agit d'un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du polyéthylène glycol. Cet AcM est un inhibiteur sélectif du TNF soluble et membranaire.

Le certolizumab pegol est indiqué dans le traitement de

- La polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte,
- La spondylarthrite ankylosante axiale sévère de l'adulte,
- Le rhumatisme psoriasique actif de l'adulte.

CIMZIA® en solution injectable sous cutanée à 200 mg / ml est mis à disposition sous forme d'une boîte de deux seringues pré-remplies de 1 ml chacune.

La phase d'initiation du traitement comporte deux injections en sous cutané de 200 mg (soit une dose totale de 400 mg) en semaine 0, 2 et 4. Par la suite, les injections sont poursuivies à une posologie de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines. La réponse thérapeutique est observée après 12 semaines de traitement. [69, 70, 71, 74, 75]

3.1.1.3 Etanercept ENBREL® et BENEPAI®

Etanercept est une protéine de fusion dimérique, résultat de la fusion d'un fragment Fc d'une IgG1 humaine avec le domaine de liaison extracellulaire du récepteur p75 au TNF. Il a la faculté de neutraliser l'activité biologique du TNF et ainsi de réduire la réaction inflammatoire au niveau des articulations et des plaques de psoriasis.

Il a l'AMM dans le traitement :

- De la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, lorsque la réponse aux traitements de fond n'est pas satisfaisante. Il est utilisable en mono ou bithérapie (avec le méthotrexate) ;
- De la spondylarthrite ankylosante active et sévère ;
- Du rhumatisme psoriasique ;
- De l'arthrite juvénile idiopathique ;
- Du psoriasis en plaques.

ENBREL® existe en trois dosages (10 mg, 25 mg, 50 mg). Ceci permet une utilisation en pédiatrie, les jeunes patients recevant une dose inférieure à 50 mg. Seul le dosage 50 mg est disponible en stylo et seringue pré-rempli. Les autres dosages sont conditionnés en flacon pour le 10 mg et seringue pré-remplie pour le 25 mg. BENEPAI®, biosimilaire de ENBREL® arrivé dans les officines en 2016, n'est quant à lui disponible uniquement en dosage 50 mg.

La réponse clinique arrive habituellement après 12 semaines. C'est à ce moment que le traitement sera réévalué. Chez l'adulte, la posologie usuelle est d'une injection SC à 50 mg par semaine. Dans le cas d'une indication dans le psoriasis, la posologie peut chez certains patients être augmentée à 2 injections SC de 50 mg par semaine. [69, 70, 71, 76, 77]

3.1.1.4 Golimumab SIMPONI®

Il s'agit d'un AcM humain. Il a une forte affinité pour le TNF dans ses formes solubles et transmembranaires.

Les indications ouvrant au remboursement par la sécurité sociale sont :

- La rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez l'adulte en cas d'une réponse inadéquate au traitement par corticoïdes et 6-mercaptopurine ou azathioprine ou chez lequel ce traitement est mal toléré ou contre indiqué ;
- La polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez l'adulte, en association au méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux est inadéquate ;
- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte ;
- La spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte ;
- La spondylarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte ;

Le traitement par SIMPONI® consiste en une injection SC de 50 mg de golimumab faite chaque mois à la même date. Son efficacité est évaluée après 12 à 14 semaines. Dans le cas d'un traitement de la rectocolite hémorragique, le protocole posologique est différent et dépend du poids du malade. Chez l'adulte de moins de quatre vingt kilos, la première dose à administrer est de 200 mg suivie en semaine 2 d'une dose de 100 mg, puis 50 mg toutes les 4 semaines. En revanche, chez le

malade de plus de 80 kilos, l'initiation sera la même mais la dose d'entretien (toutes les 4 semaines) sera de 100 mg.

Il existe deux dosages pour cette solution injectable en SC : en 50 mg / 0,5 ml et 100 mg./1 ml. Chacun est disponible en seringue pré-remplie ou en stylo pré-rempli. [69, 70, 71, 78, 79]

3.1.2 Les anti-VEGF : Ranibizumab LUCENTIS® et Aflibercept EYLEA®

Ranibizumab est un AcM dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité à celui-ci, empêchant toute liaison du VEGF-A à ses deux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La prolifération des cellules endothéliales est inhibée et donc la néo vascularisation est bloquée.

Ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement, chez l'adulte, de

- La forme néo vasculaire (ou humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge,
- La baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique,
- La baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- La baisse visuelle due à une néo vascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte,

Son administration, par injection intravitréenne doit être réalisée par un ophtalmologiste qualifié pour ce type d'injections. La posologie recommandée de ranibizumab est de 0,5 mg ce qui correspond à un volume injecté de 0,05 ml (le volume excédentaire étant éliminé). Il est nécessaire d'avoir un intervalle d'au moins quatre semaines entre deux injections dans le même œil en phase d'entretien. La phase d'initiation du traitement est rythmée d'une injection par mois pendant trois mois.

LUCENTIS® solution injectable à 10 mg / ml est disponible sous forme de seringue pré-remplie de 0,165 ml ou d'un flacon de 0,23 ml livré avec un kit d'injection.

Aflibercept est lui aussi un anti-VEGF, agissant de la même manière que Ranibizumab. La différence réside dans le fait qu'il ne s'agit pas d'un AcM mais d'une protéine de fusion, constituée des deux sous unités du récepteur au VEGF (VEGF R1 et VEGF R2) fusionnés au domaine constant Fc d'une IgG1 humaine. Ses indications sont les mêmes que pour LUCENTIS®.

EYLEA® en solution à 40 mg / ml est disponible en flacon ou seringue pré-remplie. La dose à administrer en injection intravitréenne est de 2 mg (représentant un volume de 50 microlitres), à effectuer une fois par mois. Selon l'indication, après plusieurs mois de traitement, les injections seront faites avec un intervalle de 2 mois. [69, 70, 71, 80, 81, 82, 83]

3.1.3 Les anti-interleukines

3.1.3.1 Ixekizumab TALTZ®

Ixekizumab est un AcM recombinant humanisé de type IgG4 capable de se lier avec une haute affinité à l'IL-17A. La liaison à son récepteur est rendue impossible. Ce médicament est indiqué pour traiter le psoriasis en plaque modéré à sévère chez le sujet adulte qui nécessite un traitement systémique.

Le protocole pour ce traitement est le suivant : deux injections SC de 80 mg sont à effectuer en semaine 0 suivies d'une injection de 80mg les semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12, puis toutes les 4 semaines. La réponse au traitement est obtenue en 16 à 20 semaines.

TALTZ® est sous forme de solution injectable en SC à 80 mg / ml contenue dans un stylo ou une seringue pré-rempli de 1 ml. [69, 70, 71, 84, 85]

3.1.3.2 Secukinumab COSENTYX®

C'est un autre AcM recombinant totalement humain (IgG1) anti-IL-17 qui se lie spécifiquement à l'interleukine IL-17A, et inhibe par conséquent son interaction avec son récepteur (IL-17R). Il est utilisé dans le traitement

- du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique,

- de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte,
- du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte.

COSENTYX® solution injectable SC 150 mg / ml est disponible en boîte de deux seringues ou de deux stylos pré-remplis de 1 ml. Dans l'indication du psoriasis en plaques, le traitement est débuté à raison de 2 injections (soit 300 mg) les semaines 0, 1, 2 et 3. Ensuite la posologie est de 300 mg administrés la quatrième semaine du mois. L'amélioration des symptômes est observée après 16 semaines de traitement.

Dans les deux autres indications, le protocole est identique sauf que la dose à administrer est de 150 mg, ce qui correspond à une seule injection. [69, 70, 71, 86, 87]

3.1.3.3 Ustekinumab STELARA®

Ustekinumab est une IgG1 kappa entièrement humaine. Il a la capacité de se lier spécifiquement à la sous-unité protéique p40 qui est commune aux interleukines IL-12 et IL-23 solubles. L'IL-12 conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le profil T *helper* 1 (Th1) et active les NK. L'IL-23 induit quant à elle la différenciation en lymphocyte T *helper* 17 (Th17). L'ustekinumab inhibe l'action de ces deux interleukines en les empêchant de se lier au récepteur IL-12R β 1 membranaire des LT et NK. La réaction inflammatoire est donc diminuée. Ce traitement est indiqué en deuxième intention dans :

- Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte ou l'adolescent âgé de plus de 12 ans ;
- Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ;
- Le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte.

La posologie dépend du poids corporel. Pour les moins de 60 kg, il faut administrer une dose de 0,75 mg / kg. Pour les patients pesant plus de 60 kg, la dose est de 45 mg, et pour ceux pesant plus de 100 kg la dose est de 90 mg. Le rythme des injections SC est identique à raison d'une injection en semaine 0 suivie d'une seconde en semaine 4, puis une toutes les 12 semaines. L'efficacité est évaluée après 28 semaines de traitement.

Dans le cas de la maladie de Crohn, les injections SC de 90 mg débutent 8 semaines après une injection initiale en intraveineuse d'une dose de 130 mg. Les injections suivantes sont faites toutes les 12 semaines.

STELARA® est disponible en solution injectable SC en seringue pré-remplie à 45 mg / 0,5 ml ou 90 mg / 1 ml ou en flacon à 45 mg / ml. [69, 70, 71, 88, 89]

3.1.3.4 Canakinumab ILARIS®

Canakinumab est un AcM humain d'isotype Ig-G1κ recombinant dirigé contre l'interleukine IL-1β, à laquelle il se lie avec une forte affinité. L'IL-1β ne peut alors plus interagir avec son récepteur. Par conséquent, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires est inhibée, tout comme l'activation génique qui en découle.

Cet anti-IL-1β est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans et pesant plus de 7,5 kg.

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée va être fixée selon le poids du malade :

- Si le poids dépasse strictement 40 kg, on administre une dose de 150 mg
- Si le poids est compris entre 15 kg et 40 kg, on injecte une dose de 2 mg / kg
- Si le poids est compris entre 7,5 kg et 15 kg, on injecte une dose de 4 mg / kg

Si la réponse clinique est satisfaisante après 7 jours, le traitement est poursuivi à raison d'une injection SC à la même dose toutes les 8 semaines. S'il n'y a pas de réponse clinique satisfaisante à la première semaine, une nouvelle dose peut être envisagée. Et s'il y a réponse totale au traitement, les injections sont poursuivies toutes les 8 semaines mais avec une dose augmentée.

ILARIS® 150 mg est en poudre pour solution injectable en SC à reconstituer avec un kit d'injection. [69, 70, 71, 90]

3.1.4 AcM ayant d'autres cibles spécifiques

3.1.4.1 Anti-CD80/86 : Abatacept ORENCIA®

Abatacept est une protéine de fusion obtenue par la fusion du fragment Fc d'une IgG1 modifiée et le domaine extracellulaire du CTLA-4 (Ag 4 cytotoxique humain associé au LT). Cette protéine de fusion reconnaît et se fixe de manière spécifique aux CD80 et CD86 membranaires des CPAg. Le signal de costimulation entre la CPAg et les LT est inhibée. L'activation des LT est donc moins importante. Ces LT synthétisent moins d'IL-2, de TNF et d'IFN γ et il y a réduction de la production d'IL-6 par les macrophages synoviaux actifs ds la PR (diminution des métalloprotéases). L'inflammation est alors réduite.

Le dosage disponible en ville est le 125 mg. La solution injectable en SC est contenue soit dans une seringue pré-remplie soit dans un stylo pré-rempli pour une administration hebdomadaire de 125 mg d'abatacept. Ce médicament a l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, obligatoirement en association avec le méthotrexate. [69, 70, 71, 91]

3.1.4.2 Anti-RANKL : Denosumab PROLIA®

Le denosumab est un AcM humain IgG2 anti-ostéolytique. L'anticorps est dirigé contre le RANKL empêchant son interaction avec le récepteur RANK des ostéoclastes et de leurs précurseurs. La résorption osseuse est donc diminuée par inhibition de la formation, du rôle et de la survie des ostéoclastes. Ainsi, denosumab prévient la résorption osseuse et accroît la densité minérale osseuse. Il améliore donc la résistance mécanique de l'os et réduit le risque de fracture.

Ce médicament est utilisé en cas d'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé de fractures. Il existe une autre indication chez l'homme atteint de cancer de la prostate, en cas de perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif.

PROLIA® est en solution injectable SC contenue dans une seringue pré-remplie à 60 mg / ml. Une dose unique de 60 mg est à administrer tous les six mois en SC dans la cuisse, l'abdomen ou le deltoïde. [69, 70, 71, 92, 93]

3.1.4.3 Anti-IgE : Omalizumab XOLAIR®

Il s'agit d'un AcM humanisé recombinant IgG1 kappa qui se fixe sélectivement aux IgE humaines circulantes. Les IgE ne peuvent alors plus être reconnues par leurs récepteurs (FcεR1) localisés sur les membranes des mastocytes et basophiles ce qui empêche la libération par ces cellules de médiateurs préformés telle que l'histamine, responsables de la réaction allergique. En parallèle, omalizumab déclenche un rétrocontrôle négatif sur la production de ces récepteurs membranaires FcεR1.

Omalizumab est utilisé comme traitement additionnel de

- l'asthme allergique persistant sévère
- l'urticaire chronique spontané chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en cas de réponse insuffisante aux antihistaminiques anti-H1 (pour le dosage à 150 mg).

Ce médicament est en solution injectable en SC, sous forme de seringue pré-remplie. Deux dosages sont donc disponibles : 75 mg et 150 mg.

Dans le traitement de l'urticaire chronique spontané, la posologie recommandée est de 300 mg en SC toutes les 4 semaines.

Dans le traitement de l'asthme allergique, la posologie est plus compliquée à établir car le taux sérique d'IgE du malade ainsi que son poids corporel régissent la dose à administrer ainsi que la fréquence d'administration. Le traitement doit être d'au moins 12 à 16 semaines. [69, 70, 71, 94, 95]

3.1.4.4 Anti-IL-6R : Tocilizumab ROACTEMRA®

Le tocilizumab est un AcM humanisé IgG1 ciblant spécifiquement les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, sIL-6R et mL-6R. Les effets de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, sont alors inhibés comme l'activation des LT ou encore l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines. ROACTEMRA® est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez l'adulte qui a précédemment présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance aux traitements de fond antirhumatismaux ou aux anti-TNF. ROACTEMRA® est associé

au méthotrexate mais il peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance à celui-ci. Ce traitement a comme deuxième indication l'artérite à cellules géantes.

À l'officine, ROACTEMRA® est délivré sous forme de seringues pré-remplies à usage unique, à administrer par voie SC. La solution est dosée à 162 mg / 0,9 ml. Le rythme d'administration est d'une injection SC hebdomadaire de 162 mg de tocilizumab. Cette posologie peut être réévaluée en cas d'apparition d'anomalies des paramètres biologiques (enzymes hépatiques, neutrophiles, plaquettes). [69, 70, 71, 96, 97, 98]

3.2 Effets indésirables fréquents et contre indications

Les AcM représentent une classe de molécules potentiellement responsable de nombreux effets indésirables, qui pour certains sont graves surtout en ce qui concerne les risques infectieux. Il est à noter que la classe des anti-TNF génère plus d'évènements indésirables et à des fréquences supérieures, du fait de leur action immunosuppressive importante.

Dans cette partie seront citées les principales contre-indications de ces médicaments ainsi que leurs effets indésirables classés comme très fréquents ($\geq 1/10$) à fréquents ($\leq 1/100$ mais $\geq 1/10$).

3.2.1 Contre indications (CI)

Ces traitements sont bien évidemment contre-indiqués en cas d'hypersensibilité avérée au principe actif, qui déclencherait une réponse allergique potentiellement grave (choc anaphylactique...). Ils sont aussi contre-indiqués en cas d'infections actives aiguës ou chroniques cliniquement graves telles que la tuberculose ou encore les infections opportunistes ou les septicémies. Certains sont même CI en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. C'est le cas des anti-TNF qui aggravent l'insuffisance cardiaque congestive et augmentent la survenue de décès chez ces malades. Certaines CI sont spécifiques à une molécule particulière. On

peut citer l'hypocalcémie qui est CI avec le traitement par denosumab dans l'ostéoporose, ou encore l'inflammation intraoculaire active et sévère qui contre-indique le traitement par ranibizumab de la DMLA.

Dans la plupart des cas, la grossesse ou l'allaitement ne représentent pas une CI au traitement mais ne sont pas recommandés. A cause du manque de données, il est demandé d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et même plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci (5 mois après pour ranibizumab HUMIRA® par exemple). Ceci en raison de la demi-vie longue de ces molécules et de leur possible passage à travers la barrière placentaire. Les traitements anti-VEGF ne doivent pas être utilisés dans ces deux cas à cause de leur toxicité embryofœtale mise en évidence lors des études précliniques chez l'animal, ce qui fait suspecter de potentiels effets tératogènes chez l'homme. Seul le certolizumab pegol peut être utilisé pendant la grossesse car il ne passe pas la barrière placentaire du fait de son absence de fragment Fc. Il ne présenterait donc pas de risque pour le fœtus, en revanche la mère risque toujours de développer des EI plus ou moins sévères. [69, 70, 71, 99, 100]

3.2.2 Effets indésirables (EI)

3.2.2.1 Infections

Les infections sont véritablement le type d'EI associés caractéristique de cette classe de médicaments. On les observe très fréquemment avec ces traitements en raison de l'action immunosuppressive de ces derniers. Ce sont majoritairement des infections virales ou bactériennes des voies respiratoires hautes, des rhinites et rhinopharyngites qui se déclenchent au cours de ces traitements mais on retrouve aussi des infections urinaires et cutanées ou gastro-intestinales. Mais comme il a été vu dans les CI, le risque principal est la survenue d'une infection grave ou encore la réactivation d'une tuberculose latente [69, 70, 71]

3.2.2.2 Affections cutanées

La réaction au point d'injection est très fréquente avec ces traitements administrés par voie injectable. Cette réaction provoque habituellement une contusion, un érythème, des saignements, un gonflement, des démangeaisons et bien sûr une

douleur au niveau de la zone de piqûre. Des rashes cutanés sont souvent observés. [69, 70, 71]

3.2.2.3 Troubles généraux

Les troubles généraux les plus classiques observés fréquemment chez les malades sont essentiellement l'apparition d'une fatigue importante. [69, 70, 71]

3.2.2.4 Troubles neurologiques

Des céphalées, des vertiges et des signes de paresthésies surviennent de manière très fréquente chez les patients. Des symptômes psychiatriques sont aussi souvent associés avec de l'anxiété, des troubles de l'humeur ou une dépression. [69, 70, 71]

3.2.2.5 Troubles gastro-intestinaux

On y retrouve avec une fréquence élevée les nausées et vomissements, douleurs abdominales. [69, 70, 71]

3.2.2.6 Troubles hématologiques

Les EI hématologiques sont observés fréquemment avec les anti-TNF. On y retrouve des EI qui affectent aussi bien les cellules immunitaires que les globules rouges. Leucopénie et anémie sont les effets qui sont le plus souvent observés. [69, 70, 71]

3.2.2.7 Troubles immunologiques

Des réactions d'hypersensibilité ou plus rarement des réactions anaphylactiques peuvent survenir concomitamment à l'administration de ces traitements biologiques et particulièrement dans le cas des AcM murins et chimériques à cause du développement d'Ac dirigés contre le traitement. Aussi, ces traitements peuvent favoriser le développement de tumeurs bénignes ou malignes comme des cancers de la peau. [69, 70, 71]

3.2.2.8 Autres effets indésirables

Il existe des EI spécifiques à certains de ces traitements plus moins fréquents voir rares mais potentiellement graves. C'est le cas du denosumab. Ce médicament peut être responsable d'une ostéonécrose de la mâchoire. C'est un EI rare et grave qui risque de se déclencher en cas de lésions des tissus mous dans la bouche. Une bonne hygiène bucco dentaire et des contrôles réguliers par un chirurgien dentiste sont indispensables.

Les traitements utilisés en ophtalmologie sont responsables d'EI locaux particuliers dus à la fois au produit et à l'injection intravitréenne. Les patients peuvent se plaindre

d'une photosensibilité, d'une déformation visuelle des objets ou même d'une diminution brutale de la vision. Des complications oculaires fréquentes peuvent se manifester telles que des infections ou inflammations internes de l'œil ou encore un décollement de la rétine ou du vitrée. Dans de rares cas ces complications peuvent aller jusqu'à la cécité.

Avec les anti-TNF on note fréquemment des effets cardiaques et vasculaires comme de l'hypertension, ou même de la tachycardie. [69, 70, 71, 101, 102, 103]

3.2.3 Interactions médicamenteuses

Peu d'études ont été effectuées par les différents laboratoires. Il n'y a que pour la classe des anti-TNF que quelques interactions médicamenteuses ont été relevées. L'administration concomitante de deux anti-TNF ou d'un anti-TNF et d'un autre traitement de fond biologique (anakinra, abatacept...) n'est pas recommandée. Le risque de développer des infections graves serait alors trop important.

3.2.4 Déclaration des EI

Rappelons que les professionnels de santé doivent immédiatement déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance suspecté d'être du à un médicament, au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Ces signalements seront traités et pourront aboutir à la correction des informations du médicament concerné ou à ce que les autorités de santé (ANSM) prennent des mesures si nécessaire telles que la réévaluation du rapport bénéfice / risque du produit voire un retrait du marché. Cette déclaration est faite en remplissant le formulaire Cerfa 10011*06 (Annexe 1) ou alors sur papier libre. Elle est à transmettre par courrier électronique ou postal au CRPV. Dans l'optique de faciliter les déclarations, depuis le 13 mars 2017, patients et professionnels de santé peuvent signaler aux autorités de santé tout effet indésirable, incident ou risque d'incident lié à un produit de santé en ligne sur le site internet signalement-sante.gouv.fr (Annexe 2).

Par ailleurs, avec l'arrivée récente ou prochaine de nouvelles spécialités sur le marché, le nombre de médicaments soumis aux plans de gestion des risques (PGR)

va augmenter. Les professionnels de santé devront donc être particulièrement vigilants. Ces PGR sont un outil participant à la surveillance des médicaments. Ils furent mis en place dès 2005 et font partie du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Un PGR va être requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active ou peut être mis en place après la commercialisation si un risque sérieux a été identifié ou si des changements importants interviennent comme une nouvelle indication, un changement de dosage, une nouvelle voie d'administration... Les rôles du PGR sont les suivants:

- Mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament ;
- Compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché ;
- Surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Le PGR pourra donc imposer une pharmacovigilance renforcée sur certains risques spécifiques, demander des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation. Pour finir, il peut demander la mise à disposition pour les professionnels de santé et les patients de documents d'information en rapport avec ces risques. On peut citer comme exemple l'AcM ustekinumab commercialisé sous le nom de STELARA®. Ce médicament est soumis à un PGR européen depuis sa commercialisation à cause des EI graves qui furent identifiés tels que des cas d'hypersensibilités systémiques graves, de psoriasis pustuleux, de paralysie faciale. D'autres risques potentiels peuvent survenir comme le développement de tumeurs malignes ou une dépression grave qui peut mener au suicide. [104, 105, 106]

3.3 La prescription médicale (ordo d'exception, restriction prescripteur)

Les anticorps monoclonaux sont des médicaments d'exception c'est-à-dire qu'ils rentrent dans la classe « des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises » (3^{ème} alinéa, Article R163-2 du Code de la Sécurité Sociale). Ils sont donc soumis à des règles de prescription et de délivrance particulières.

3.3.1 L'ordonnance d'exception

Pour une indication thérapeutique ouvrant à une prise en charge par la Sécurité Sociale, la prescription médicale d'un médicament d'exception doit être rédigée sur une ordonnance de médicaments d'exception, qui doit être conforme au modèle Cerfa 12708*02 (Annexe 3). Il n'y a aucune prise en charge si elle est effectuée sur une ordonnance classique ou bizona.

L'ordonnance d'exception comporte quatre volets identiques :

- Le volet 1 est conservé par l'assuré.
- Les volets 2 et 3 sont à joindre à la feuille de soins et l'ensemble sera transmis à l'organisme de prise en charge en vue du remboursement.
- Le volet 4 est conservé à la pharmacie pendant au moins 3 ans.

Chaque volet comprend 5 parties qui doivent être dûment complétées. La première est relative au patient (nom, prénom, date de naissance, adresse, numéro de sécurité sociale) et à l'assuré (si le patient est ayant droit). La seconde partie identifie le prescripteur (nom, prénom, spécialité...) et la structure dans laquelle il exerce. La troisième est dédiée au médicament où doivent figurer son nom, sa dénomination commune internationale ou DCI, sa forme, sa posologie et sa voie d'administration, la durée de traitement ainsi que le nombre de renouvellement éventuels. Ensuite vient un encart concernant les conditions de prise en charge (ALD ou non, date de la prescription et signature du prescripteur). Les deux dernières parties sont à remplir par le pharmacien. Il doit s'identifier, apposer le timbre de la pharmacie et reporter les différentes mentions obligatoires relatives à la délivrance du médicament (numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, spécialité délivrée et quantité, date). [69, 70, 107, 108, 109, 110]

3.3.2 Prescription restreinte

D'abord, les spécialités à base d'Ac thérapeutiques font partie de la liste I. Cette liste inclu les médicaments qui présentent les risques les plus grands pour la santé (article L. 5132-6 du Code de la Santé Publique). La délivrance de tels médicaments peut être renouvelée si et seulement si la prescription le mentionne expressément.

Ensuite, en raison de leur caractère particulier, les traitements par AcM sont catégorisés comme médicaments à prescription restreinte. Leur prescription est régie par quelques règles supplémentaires.

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 définit 5 catégories de médicaments à prescription restreinte :

- Les « médicaments réservés à l'usage hospitalier » (RH), qui sont exclusivement prescrits, dispensés et administrés à l'hôpital. Cela concerne les médicaments qui ont des contraintes techniques d'utilisation ou qui nécessitent l'hospitalisation du malade pour être utilisés en toute sécurité.
- Les « médicaments à prescription hospitalière » (PH). Ils sont uniquement prescrits par des praticiens hospitaliers.
- Les « médicaments à prescription initiale hospitalière » (PIH). Leur prescription initiale est réalisée par un médecin hospitalier mais leur renouvellement peut être fait par un médecin de ville.
- Les « médicaments dont la prescription est réservée à certains spécialistes » (PRS). Sont concernés certains médicaments nouveaux, compliqués à manier ou ciblant des pathologies complexes et difficiles à diagnostiquer. L'AMM détermine si la prescription est toujours réservée à un spécialiste ou uniquement la prescription initiale (dans ce cas le renouvellement peut être effectué par tout médecin).
- Les « médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement » (SP). Cela concerne des spécialités dont la prescription n'est possible que si elle est accompagnée d'examens à effectuer régulièrement.

Exceptés les médicaments RH, les médicaments entrant dans les autres catégories sont disponibles à l'officine (et à l'hôpital s'ils figurent sur la liste de rétrocession).

En ce qui concerne les AcM disponibles en ville, la grande majorité de ces thérapeutiques sont des médicaments à PIH et à PRS, réservées aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne ou pédiatrie. Ces PIH sont annuelles ce qui signifie qu'au moins une fois par an, la prescription est établie par un praticien hospitalier et que les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par le médecin généraliste en ville. Les AcM utilisés en ophtalmologie ne nécessitent pas de PIH mais sont réservés aux spécialistes en ophtalmologie. Pour le dénosumab, traitement de l'ostéoporose, il n'y a pas de restriction de prescription. En revanche, le canakinumab est plus particulier car c'est un médicament à PH, dont la première prescription est réservée à certains spécialistes. [69, 70, 107, 108, 109, 110]

3.4 Commande et chaîne du froid : de l'arrivée à l'officine au réfrigérateur du patient

Les anticorps monoclonaux entrent dans la classe des produits de santé thermosensibles (PTS). Ils sont soumis à la chaîne du froid et par conséquent à ses effets délétères en cas de manquements à cette dernière.

La chaîne du froid est «l'ensemble des étapes au cours desquelles le maintien d'un ou plusieurs produits à une température ne dépassant pas + 8°C est indispensable pour conserver leurs qualités. Elle comprend le transport, la manutention et le stockage». La fourchette de température est comprise entre + 2°C et + 8°C. Les produits ne doivent en aucun cas être congelés ou exposés à des températures supérieures, sous peine de voir leur intégrité ainsi que leur sécurité compromises.

A l'officine, la chaîne du froid est à gérer lors de trois étapes clés : la livraison / réception ; le stockage ; la délivrance du médicament au patient. Cette dernière partie est la plus délicate à maîtriser. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Ordre National des Pharmaciens ont émis un certain nombre de recommandations aux professionnels de santé.

Tout d'abord, les livraisons contenant les produits thermosensibles doivent (dans la mesure du possible) être reçues dans les horaires d'ouverture de l'officine. Elles peuvent alors être réceptionnées sans délai et les PTS se retrouveront le moins longtemps possible hors d'une enceinte thermostatique.

Lors de la réception, il est recommandé :

- A l'ouverture de l'emballage isotherme, de vérifier la conformité du délai de validité selon les spécifications des emballages et du PTS transporté.
- De vérifier le respect des conditions de température pendant le transport, si un système d'enregistrement est présent.
- De noter l'heure et la date de la réception et du rangement des PTS dans l'enceinte thermostatique.
- De noter le nom de la personne ayant réceptionné la livraison avec sa signature.

A l'officine, les PTS doivent être stockés dans une enceinte thermostatique qualifiée. La qualification donne la preuve que la température à l'intérieur de l'enceinte est effectivement comprise entre +2°C et +8°C et ce à tout moment et en tout point du volume de stockage. Les températures dans l'enceinte doivent être suivies quotidiennement. Leur relevé sera validé et archivé.

Cette enceinte thermostatique devrait avoir les caractéristiques suivantes :

- Froid généré
- Thermostat électronique digital ou avec réglage par molette
- Dispositif de suivi des températures
- Volume suffisant (prenant en compte les stocks de vaccins antigrippaux de l'hiver)
- Alarmes de températures / porte ouverte
- Système de dégivrage automatique
- Luminosité : porte vitrée et éclairage intérieur

Au moment de la dispensation, il est impératif que le temps d'exposition du PTS à une température non conforme soit réduit au minimum. Le pharmacien doit donc, par son conseil, insister sur le rôle qu'a le patient dans la prévention du risque de dégradation du médicament thermosensible qu'il lui remet. Il se doit d'être prudent s'il remet au patient une pochette isotherme pour le transport des PTS. En effet, cette pochette peut rendre le patient moins vigilant en lui donnant une fausse impression de sécurité. De plus, la pochette ne doit jamais contenir un accumulateur de froid congelé qui exposerait le produit à des températures inférieures à +2°C.

L'Ordre des Pharmaciens recommande la remise d'une fiche explicative concernant le respect de la chaîne du froid avec le PTS qu'il lui a délivré (Annexe 4).

Une fois rentré à son domicile, le patient devra rapidement stocker son traitement au réfrigérateur, et hors de la pochette isotherme qui a été donnée. [107, 109, 110, 111]

3.5 Les systèmes d'injection et leur filière d'élimination

3.5.1 Les systèmes d'injection

A l'heure actuelle, les molécules de cette classe thérapeutiques sont toutes administrées par voie parentérale c'est-à-dire par voie intraveineuse, sous cutanée ou intramusculaire, à l'exception des thérapeutiques de la DMLA qui sont administrées par voie intravitréenne. A l'officine, les spécialités disponibles sont présentées pour la plupart sous forme de seringue ou de stylo pré-rempli à usage unique, à administrer en sous cutané (SC). Les formes en flacon sont plus rares et correspondent majoritairement aux formes pédiatriques. Seringues et stylos pré-rempli sont régulièrement améliorés par les fabricants pour faciliter le plus possible leur utilisation par les patients et les personnels de santé (médecins et infirmières), et en sécuriser l'usage comme par exemple en ajoutant des systèmes de protection ou de rétractation de l'aiguille après la piqûre.

Des études ont montré que lorsqu'un médicament injectable en sous cutané était disponible en seringue et en stylo, la majorité des patients a manifesté une préférence significative pour l'utilisation du stylo pré-rempli par rapport à la seringue. Lorsqu'ils sont en auto-traitement, les patients ont plus de facilités à surmonter l'auto injection sous cutanée avec le stylo qu'avec la seringue. Autres avantages pour les structures de soins, cette voie d'administration est caractérisée par la préparation d'un volume fixe, de doses fixes et d'un temps de passage réduit ce qui permet un gain de temps de plusieurs minutes pour le personnel soignant et des économies en consommables par rapport à la voie IV. De plus, l'utilisation de la voie SC permet une amélioration de la qualité de vie des patients et facilite le développement d'alternatives à l'hospitalisation. En effet, sa plus grande facilité d'utilisation et la diminution des contraintes (par rapport à la voie intraveineuse) font qu'il est possible

de rendre le patient acteur de sa prise en charge en favorisant l'autotraitement en ambulatoire.

Il a aussi été démontré la grande utilité d'une formation préalable à l'emploi du stylo pré-rempli appuyée par de la documentation. Avant de débiter l'autotraitement à domicile, certaines structures médicales ont mis en place des ateliers pratiques très appréciés des patients. En effet, pour certaines personnes l'utilisation du stylo peut s'avérer plus technique et compliquée que la « simple » seringue. Le manipuler de manière encadrée pourra prévenir tout mésusage. [112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120]

3.5.2 Technique d'administration en cas d'autotraitement

Il faut rappeler que le patient souhaitant avoir recours à l'autotraitement doit avoir reçu en amont une formation quant à son traitement, au bon fonctionnement du dispositif de piqûre, et à la technique d'injection sous cutanée.

D'abord, il est conseillé de sortir le médicament du réfrigérateur quelques dizaines de minutes (entre 15 et 30 minutes) avant son utilisation en vue d'en diminuer la température et donc la douleur au moment de son injection. Un contrôle visuel de la solution doit être impérativement fait au préalable pour vérifier l'absence d'impuretés, de coloration anormale ou de trouble. Si tel est le cas, le médicament ne doit pas être utilisé et doit être éliminé.

L'injection sous cutanée est réalisée préférentiellement au niveau de l'abdomen, de la face externe de la cuisse ou encore dans la partie haute du bras dans le deltoïde (Figure 10). Dans le cas d'une pathologie dermatologique telle que le psoriasis en plaque, il faut éviter de piquer dans la peau lésée. Avant de piquer, le site d'injection choisi est préparé par l'utilisation d'un antiseptique de type chlorhexidine ou alcool et un lavage soigneux des mains est réalisé.

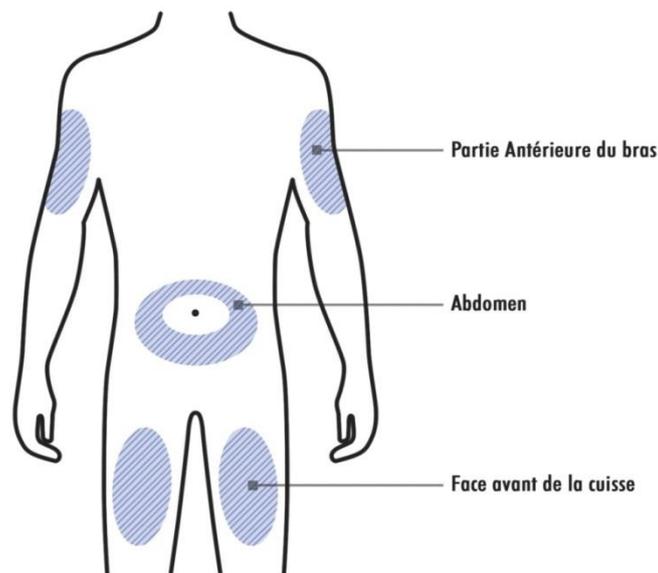
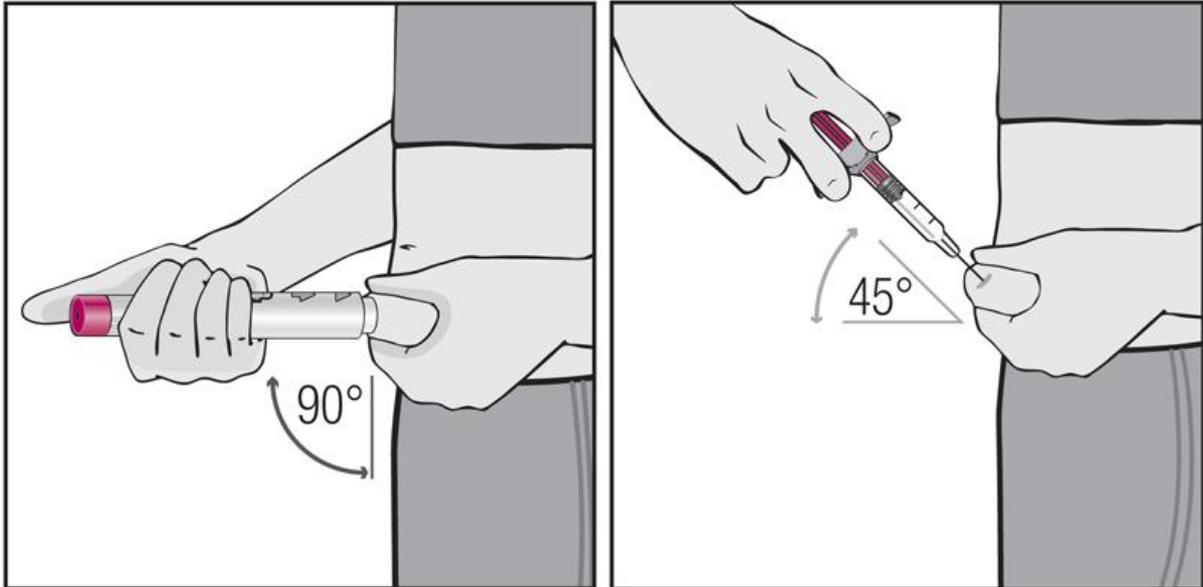


Figure 10 : Les différents sites à privilégier pour l'injection en sous cutané.

A chaque injection, il est recommandé de changer de site. Il est préférable de piquer à au moins 3 centimètres du site d'injection précédent. Dans le cas d'une injection à l'abdomen, il est conseillé de piquer à plus de 5 centimètres du nombril du fait de sa sensibilité et de sa vascularisation riche. Le capuchon de protection de l'aiguille du dispositif d'injection est ôté juste avant de procéder à la piqûre. Lors d'une injection SC avec le stylo pré-rempli, il faut placer le stylo à 90° avec la peau (Figure 11), en appuyant sur celle-ci ou en la pressant si les tissus sont trop mous, puis actionner le dispositif et enfin attendre la fin de l'injection (cette dernière phase sera particulière selon le type de stylo). Pour ce qui est de l'utilisation de la seringue pré-remplie, il faut au préalable pincer la peau entre les doigts, puis piquer d'un mouvement rapide et court en suivant un angle compris entre 45° et 90° (Figure 12).



Figures 11 et 12 : Angles à donner lors d'une injection avec un stylo ou une seringue pré-remplis à usage unique (Laboratoire AbbVie).

Les fabricants mettent à disposition des patients des notices et fascicules dans les boîtes et sur leurs sites internet qui détaillent précisément, par l'association de texte et d'images, les étapes à suivre. Au moment des premières délivrances à un patient débutant son traitement à domicile, le pharmacien peut s'assurer que celui-ci n'a pas de difficultés avec le matériel ou la méthode d'injection, tout cela dans le but d'éviter une mauvaise utilisation qui pourrait entraîner une diminution de l'efficacité du traitement prescrit ou des effets indésirables. [69, 71]

3.5.3 Filière d'élimination

Dans tous les cas, l'utilisation de ces dispositifs d'injection implique leur contamination par des fluides biologiques. Les déchets produits sont appelés Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux ou DASRI. Les aiguilles souillées doivent obligatoirement être collectées et éliminées via une filière spécialisée. Le tri de ces déchets piquants utilisés ou non, permet de garantir la sécurité des personnes, de respecter les règles d'hygiène et de veiller à la protection de l'environnement.

Le Code de la Santé Publique précise par l'article R1335-2 que « toute personne qui produit des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés est tenue de les éliminer ». Il est du devoir du pharmacien d'en informer son patient.

Les patients en auto-traitement peuvent se rendre en pharmacie pour se faire remettre gratuitement des conteneurs jaunes à couvercle vert sur présentation de leur ordonnance (Figure 13). Ils doivent rapporter leurs boîtes à aiguilles pleines dans l'un des points de collecte (pharmacies partenaires, déchetteries...), qu'ils peuvent trouver sur une carte interactive sur le site internet de l'association DASTRI (www.dastri.fr). Le stockage des conteneurs à domicile ne doit excéder une durée de 3 mois.



Figure 13 : Boîtes à aiguilles DASTRI pour DASRI [121]

En aucun cas les DASRI et les collecteurs pleins ne doivent être jetés à la poubelle avec les ordures ménagères classiques. Une enquête Ifop pour DASTRI de 2014 (Figure 14) portant sur un échantillon de 1725 patients en autotraitement en France, a montré que 58% des patients interrogés regroupent et stockent leurs DASRI. 23% de patients les ramènent à leur officine, mélangés à leurs médicaments non utilisés ou périmés alors que 15% s'en débarrassent dans leur poubelle d'ordures ménagères. Chez ces patients qui ne trient pas leurs DASRI, la raison principale invoquée est l'ignorance quant à cette obligation de tri (43%).

Le deuxième motif évoqué est que ces patients ne possèdent pas de contenant pour les stocker (36%). Enfin, la troisième cause est qu'ils ne savent pas où les rapporter (22%). Ceci dit, il fut aussi mis en évidence que 10% des patients trieurs jetaient leur boîte à aiguilles aux ordures (tri sélectif ou ménagères). Un an plus tard, en 2015, cette enquête Ifop fut reconduite sur un échantillon de 1849 patients en autotraitement. Le pourcentage de patients jetant leurs DASRI aux ordures ménagères a diminué de 3 points passant de 15% à 12% et la proportion de patients stockant ces DASRI dans les boîtes à aiguilles adaptées est passée de 81% à 84%, signe d'une amélioration des pratiques sur une année. Au cours de ce nouveau sondage, l'accent fut mis sur l'accès à l'information au patient. 40% des patients inclus dans l'enquête affirment avoir eu connaissance de la filière DASTRI et de la façon de trier ces déchets par leur pharmacien, contre 27% par leur médecin (généraliste et spécialiste). Pour finir, en 2016 le dernier volet de cette enquête s'est concentré sur les centres de tri d'emballages ménagers (119 réponses sur les 300 centres français). Ces centres de tri affirment qu'ils sont peu fréquemment confrontés à la présence de DASRI et qu'elle a diminué au cours des trois dernières années, abaissant ainsi le risque d'accident d'exposition au sang. La majorité des patients en autotraitement a donc pris de bonnes habitudes de tri de ces déchets sensibles même si le 100% n'est pas encore atteint. Cette étude, montre bien que l'information du patient en autotraitement est la clé afin qu'il gère correctement les déchets qu'il produit. Ici la mission de santé publique du pharmacien d'officine prend tout son sens : par sa mise à disposition de contenants sécurisés et d'informations au patients, il peut leur faire prendre conscience des enjeux et les inciter à envoyer ces DASRI dans la bonne filière d'élimination. D'ailleurs 99% des pharmaciens d'officine sondés considèrent qu'il est de leur travail de sensibiliser et d'accompagner leurs patients dans la gestion de ces déchets. [107, 121, 122]

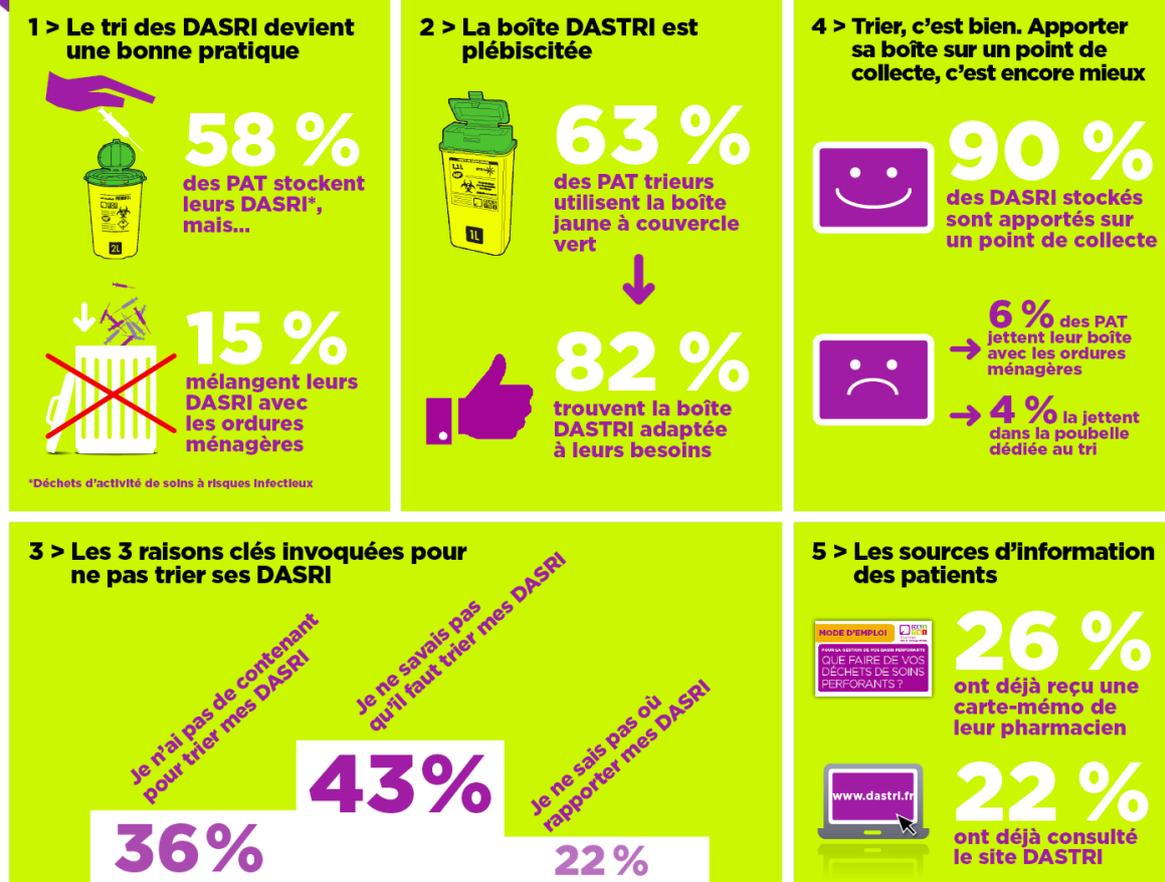


Figure 14 : Enquête DASTRI-Ifop-Association Française des Diabétiques de 2014 sur les pratiques des patients en autotraitement en matière de DASRI. [121]

4 PERSPECTIVES D'AVENIR

4.1 Les Biosimilaires arrivent à l'officine

Avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets dans le domaine des biomédicaments (vaccins, protéines thérapeutiques, AcM...), les laboratoires pharmaceutiques ont la possibilité de développer des médicaments biologiques similaires, également appelés biosimilaires. L'objectif est de mettre en concurrence les industriels pour favoriser une baisse des prix et permettre une offre plus large parmi ces spécialités et ainsi diminuer les tensions auxquelles est soumis ce marché.

En effet, avec un seul médicament de référence, le marché est plus sensible aux ruptures de stock et aux problèmes de production.

Pour comprendre le concept de biosimilarité, il est d'abord important de rappeler la définition du médicament générique (Art. L.5121-1 du CSP) : « Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. ». En comparaison, le législateur définit le médicament biosimilaire comme un « médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (Art. L.5121-1*15 du CSP). Le biosimilaire n'est pas identique en tout points à son médicament biologique de référence même si il possède les mêmes doses ainsi que les mêmes schémas d'administration que ce dernier. Donc la variabilité liée aux techniques de biotechnologie utilisées dans la production de ces biomédicaments, en opposition à la reproductibilité et l'homogénéité des molécules obtenues par synthèse chimique, fait qu'il est inconcevable de qualifier ces médicaments biosimilaires de génériques. Par conséquent, l'EMA impose aux industriels des dossiers comparatifs de développement et d'AMM plus complets que pour des génériques de petites molécules chimiques incluant même des études cliniques.

Les professionnels de santé et patients pourraient donc légitimement se poser des questions quant à la substitution du médicament biologique de référence par son biosimilaire. C'est pour cela que les autorités de santé et le législateur l'ont encadrée. L'article L.5125-23-3 du CSP stipule que le droit de substitution ne peut s'exercer au sein d'un même groupe qu'entre un médicament biologique de référence et l'un des médicaments biologiques similaires de ce groupe. Il est précisé que la substitution ne peut avoir lieu qu'en initiation de traitement ou alors en poursuivant le traitement déjà initié avec le biosimilaire délivré précédemment pour assurer une continuité dans ce traitement. Lors de l'initiation d'un traitement avec un médicament biologique, le médecin précise sur sa prescription « en initiation de

traitement » (art. L5125-23-2 du CSP). Il est tenu à ce moment là d'informer son patient de la particularité des médicaments biologiques et de la possibilité de substitution. Le médecin peut quand même exclure la substitution en apposant la mention « non substituable » à la main et en toutes lettres sur l'ordonnance, devant le nom de la spécialité prescrite. L'ANSM a donc défini une liste de référence des groupes biologiques similaires (depuis le 18 septembre 2017 sur son site internet), qui doit être régulièrement à jour et mise à disposition des professionnels de santé en vue d'en faire un document de référence (Tableau 2).

Tableau 2 : AcM thérapeutiques présents dans la Liste de référence des groupes biologiques similaires de l'ANSM (d'après ANSM 18-09-2017)

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIRA	AMGETIVA SOLYMBIC
Etanercept	ENBREL	BENEPALI
Infliximab	REMICADE	REMSIMA INFLECTRA FLIXABI
Rituximab	MABTHERA	TRUXIMA

Si l'on considère plus particulièrement les AcM, c'est en 2013 que l'EMA accorda l'AMM aux premiers biosimilaires de l'infliximab (anti-TNF), le REMSIMA® et INFLECTA®. Le premier biosimilaire d'AcM disponible à l'officine fut BENEPALI®, biosimilaire de l'etanercept, arrivé en 2016 soit trois ans plus tard. En 2017, le *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a approuvé 9 nouveaux biosimilaires d'AcM. La majorité soit 6 d'entre eux sont des biosimilaires du rituximab qui est utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens et dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce médicament est encore réservé à l'hôpital. En ce qui concerne les biosimilaires de médicaments à base d'AcM disponibles actuellement en officine de ville, l'EMA a validé un nouveau biosimilaire de l'etanercept : ERELZI® ; ainsi que deux biosimilaires pour l'adalimumab : AMGEVITA® et SOLYMBIC® (tous deux validés par l'ANSM).

Cette arrivée à terme de nombreux brevets dans le domaine des biomédicaments depuis 2014 (Tableau 3) laisse présager une augmentation importante du nombre de médicaments à base d'AcM dans les officines de ville avec la probabilité de voir prochainement arriver des biosimilaires de l'omalizumab, du golimumab, et surtout du ranibizumab (LUCENTIS®) qui est l'un des leaders du marché. [104, 105, 107, 123]

Tableau 3: Dates d'expiration des brevets des principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France (ANSM 2016).

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets ^{(a)(b)}
Avastin	Bevacizumab	VEGF	OH	2022
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	CD 52	OH, N	2021
Enbrel	Etanercept	TNF- α	R, D	2015
Erbix	Cetuximab	EGFR	OH	2014
Herceptin	Trastuzumab	HER2	OH	2014
Humira	Adalimumab	TNF- α	R, G, D	2018
Lucentis	Ranibizumab	VEGF	O	2022
Mabthera	Rituximab	CD 20	OH, R	2013
Remicade	Infliximab	TNF α	R, G, D	2015
RoActemra	tocilizumab	IL-6R	R	2017
Simponi	Golimumab	TNF- α	R	2024
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2015
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2015
Vectibix	Panitumumab	EGFR	OH	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Yervoy	Ipilimumab	CTLA 4	OH	2021

R: Rhumatologie; G: Gastroentérologie; D: Dermatologie; OH: Oncologie/Hématologie; N: Neurologie; P: Pneumologie; I: Infectiologie; O: Ophtalmologie

(a) Europe

(b) La durée de la période de « protection des données » est de 8 + 2 + 1 ans (Règlement CE n°726/2004, art. 14(II))

4.2 Coût pour la société et remboursement par la sécurité sociale

Les AcM représentent une classe de médicaments en forte croissance dans le marché pharmaceutique ces dernières années, et dont les enjeux financiers sont importants.

Rappelons d'abord qu'en France, le prix des médicaments remboursables est régi par l'Etat. Avant tout, la HAS doit rendre un avis favorable quant au remboursement du médicament présenté en s'étant basée sur l'importance de son service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le niveau de remboursement est décidé par l'UNCAM (union nationale des caisses d'assurance maladie). Puis c'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix en se basant sur le prix des médicaments qui ont la même visée thérapeutique, l'ASMR du médicament, les prix pratiqués à l'étranger et les volumes de ventes espérés. Le plus souvent, le prix final est obtenu après négociation entre le CEPS et la firme pharmaceutique qui commercialise le médicament en question. Une fois que le CEPS et l'UNCAM ont rendus leurs rapports, le ministre de la santé tranche et sa décision est publiée au Journal Officiel.

Ces traitements innovants ont pour la plupart un coût élevé de plusieurs centaines à plusieurs milliers d'euros par boîte (Tableau 4). En ville, cela va de 188,30 € la boîte de PROLIA® aux 11.360,89 € pour une boîte de ILARIS®. Les coûts annuels des traitements sont donc très importants, d'autant plus que ce sont des traitements de longue durée pour des pathologies chroniques. Si l'on prend l'exemple d'un traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte par HUMIRA® à une posologie d'une injection SC de 40 mg toutes les deux semaines. A raison d'une boîte de deux injections SC à 814,25 €, on arrive à un coût annuel de 10.585,25€. Si l'on prend un traitement par ILARIS® à une injection SC de 150 mg (11.360,89 €) toutes les huit semaines on arrive à un coût annuel de 79.526,23 € !

Des traitements avec un coût si élevé et qui sont en plus soumis à la chaîne du froid sont compliqués à gérer pour le pharmacien. En effet, le pharmacien essaie d'avoir la quantité minimum possible de ces produits dans son stock afin de réduire l'immobilisation de sommes importantes d'une part, et d'autre part de limiter au maximum les pertes en cas de rupture de la chaîne du froid. Les produits soumis à la chaîne du froid ne sont pas repris en cas de problème, d'erreur de commande ou de date limite d'utilisation dépassée.

Tableau 4 : Prix 2017 des spécialités à base d'AcM ou dérivés d'AcM disponibles dans les officines françaises.

SPECIALITE	Injection(s) par boîte	Prix 2017 (€)	SPECIALITE	Injection(s) par boîte	Prix 2017 (€)
HUMIRA®	2	814,25° - 898,20°°	TALTZ®	1	1029,56
CIMZIA®	2	773,41	COSENTYX®	1 ou 2	588,87 (1) 1139,74 (2)
ENBREL®	4	167,30 * 407,99 ** 791,87 ***	STELARA®	1	2486,99
BENEPALI®	4	678,42	XOLAIR®	1	184,49 361,67
SIMPONI®	1	880,46	ORENCIA®	4	947,88
EYLEA®	1	681,66	PROLIA®	1	188,30
LUCENTIS®	1	738,40	ROACTEMRA®	4	923,04
ILARIS®	1	11360,89	-	-	-

En 2013, dans le top dix des médicaments les plus vendus dans le monde on retrouvait à la première place HUMIRA® avec 1,1% de part de marché et à la quatrième place ENBREL® avec 0,9% de part de marché. En France, la classe des biomédicaments a rapporté un chiffre d'affaire total de plus de 5,5 milliards d'euros. Parmi ces biomédicaments, les AcM rapportèrent aux entreprises du médicament le chiffre d'affaire le plus élevé avec un total de 2,8 milliards d'euros, alors qu'ils représentaient 17% du marché. En comparaison, les vaccins constituaient 35% du marché des biomédicaments pour un chiffre d'affaire de « seulement » 430 millions d'euros ! En 2014, sur le marché officinal français des médicaments remboursables, c'est l'AcM HUMIRA® qui avait ravi la première place du top 10 des médicaments coûtant le plus cher à l'Assurance Maladie avec une somme de 395,2 millions d'euros. On retrouvait même dans les cinq premiers, deux autres AcM : LUCENTIS en quatrième position (318,3 millions d'euros) et Enbrel en cinquième (264,5 millions d'euros).

L'arrivée des biosimilaires devrait permettre de tirer les prix vers le bas mais globalement la baisse serait limitée. En effet, comme cela a été évoqué précédemment, réaliser une copie du médicament biologique de référence est bien plus complexe à tous les niveaux (développement, production, AMM) et plus coûteux que pour un générique de molécule chimique. Ce qui fait que seul un nombre limité d'industriels vont pouvoir se lancer dans la production de tels produits. Mais l'augmentation du nombre de produits commercialisés et des pathologies potentiellement traitables par ces biomolécules laisse imaginer que sans diminution importante du prix de ces traitements, la société aura de plus en plus de mal à assumer leur prise en charge. [124, 125, 126, 127, 128, 129]

4.3 L'avenir de ces molécules à l'officine

Avec la volonté de réduire la dette de la Sécurité sociale, toujours plus d'économies doivent être réalisées et particulièrement au niveau hospitalier. L'objectif est que les patients y restent le moins possible (nuités coûteuses...). Donc lorsque c'est possible, les patients sont hospitalisés à domicile ou alors ils sont formés à l'autotraitement. Ces deux solutions sont permises par la sortie de la réserve hospitalière d'une partie des nombreux traitements à base d'AcM, d'anti cancéreux... Le développement de la voie SC pour des thérapeutiques jusqu'alors uniquement utilisables par voie IV et l'amélioration régulière des dispositifs d'injection rendus plus facilement utilisables par les personnels infirmiers et les patients, permettent de rendre disponible ces traitements en pharmacie de ville. Dans les années à venir, des AcM faisant jusqu'alors partie de la réserve hospitalière comme le rituximab pourraient sortir de la réserve hospitalière du fait du développement de la voie SC par exemple.

De plus, la meilleure compréhension récente de certains mécanismes immunitaires liées à l'inflammation a permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour les AcM avec potentiellement une meilleure efficacité dans les pathologies déjà traitées par les AcM. Actuellement la voie de l'IL-17 et de l'IL-23 suscite l'intérêt des chercheurs.

Le développement de nouveaux formats structuraux et de l'ingénierie du fragment Fc sont les principales pistes de recherches à l'heure actuelle. Des Ac bi spécifiques

anti IL-17 et IL-23 ou anti TNF et IL-17 sont notamment en cours de développement comme l'ABT-122 du laboratoire Abbvie qui est anti TNF et IL-17. Cette molécule est en essais cliniques de phase II dans la polyarthrite rhumatoïde (Figure 15). Un seul Ac à la capacité de lier deux Ag différents. L'objectif est de rendre ces traitements encore plus efficaces et spécifiques que les molécules déjà sur le marché.

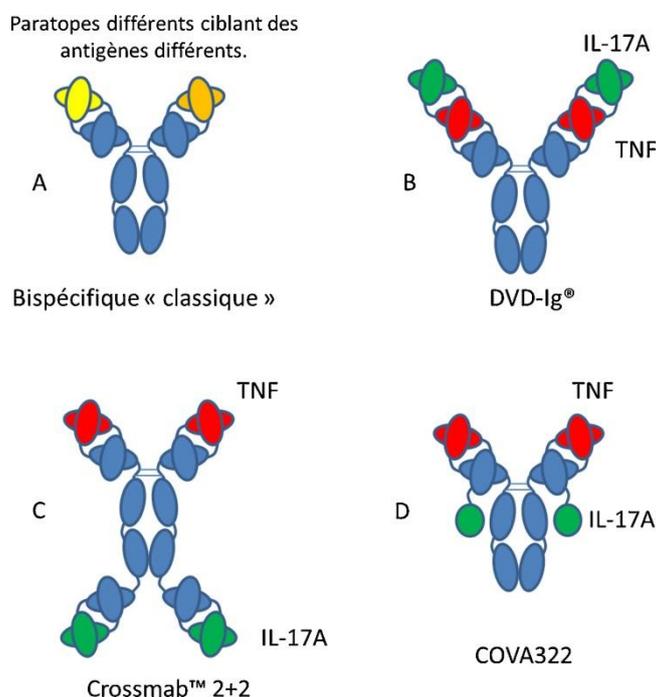


Figure 15 : Exemples de formats d'Ac bispécifiques en cours de développement. A = Schéma général d'un bispécifique. B = DVD-Ig a deux domaines VH-VL en plus, fusionnés en N-terminal avec les chaînes lourdes et légères. (ABT-122 reconnaît le TNF et l'IL-17A). C = Crossmab est un bispécifique dont les VH-VL sont dirigés contre l'IL-17A. La partie C-terminale des CH3 est liée à un ScFv dirigé contre le TNF. D = COVA322 reconnaît le TNF avec ses VH-VL et l'IL-17A est liée par un fynomère fusionné à la partie C-terminale des chaînes légères. DVD = *dual variable domains*. [7]

Ces différents éléments permettent d'envisager, en plus de l'arrivée de biosimilaires, l'augmentation du nombre de spécialités à base d'AcM dans l'arsenal thérapeutique et par conséquent la croissance de leur nombre mis à disposition en officine. [7, 130, 131, 132, 133, 134]

Conclusion

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques occupent progressivement une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique. Les sorties de la réserve hospitalière ainsi que la récente mise sur le marché de médicaments biosimilaires ont pour conséquence une augmentation du nombre de références mises à disposition dans les officines. Les pharmaciens d'officine sont de plus en plus en contact au quotidien avec ces médicaments. Il est donc essentiel que ces pharmaciens soient parfaitement formés à gérer ces thérapeutiques d'exception, vu leurs particularités et le volume d'information à communiquer à des patients en autotraitement (respect de la chaîne du froid, effets indésirables, tri des déchets, concept de biosimilarité).

L'arrivée des médicaments biosimilaires va contribuer à augmenter le nombre de références disponibles et à tirer les prix de ces traitements vers le bas même si, à l'heure actuelle, aucune baisse spectaculaire de prix n'est survenue. Le coût très élevé de ces thérapeutiques devient un problème de société. Les difficultés pour les organismes de remboursement à prendre en charge ces traitements de longue durée risquent de s'aggraver dramatiquement si aucune réflexion n'est entreprise rapidement à l'échelon national mais aussi international.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Geskin, Monoclonal antibodies, Dermatologic clinics 2015 ; 33(4) : 777-786
- [2] D. Jelinek, J. Li, Immunoglobulin Structure, Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice 2013 : 30
- [3] D. Bellet, V. Dangles-Marie, Anticorps humanisés en thérapeutique, Med Sci 2005 ; 21 : 1054-1062
- [4] N. Gensous, D. Turpin et al., Génèse des anticorps, Revue du Rhumatisme 2016 ; 83(1) : 27-32
- [5] D. Ribatti, From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application : an historical reappraisal, Immunology letters 2014 ; 161(1) : 96-99
- [6] J. Liu, The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations, Annals of Medicine and Surgery 2014 ; 3(4) : 113-116
- [7] C. Dumet, J. Pottier, V. Gouilleux, H. Watier , New structural formats of therapeutic antibodies for the rheumatology, Joint Bone Spine 2017
- [8] BA. Baldo, Chimeric Fusion Proteins Used for Therapy: Indications, Mechanisms, and Safety, Drug Saf 2015 ; 38(5) : 455-479
- [9] S. Siberil, C-A. Dutertre, C. Boix, J-L. Teillaud, Therapeutic monoclonal antibodies : a short historical perspective, a lot of engineering, and... some clinical succes, Transfusion clinique et biologique 2005 ; 12 : 114-122
- [10] Thèse : Les anticorps monoclonaux : pharmacothérapie et place dans la thérapeutique actuelle par Clément Bardet (2012)
- [11] Thèse : De la sérothérapie à l'immunothérapie moderne, un siècle d'avancées médicales par Marie Demont (2015)
- [12] I. McInnes, G. Schett, The pathogenesis of rheumatoid arthritis, N. Engl J Med 2011 ; 365 : 2205-2219
- [13] D. Roeleveld, M. Koenders, The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy, Cytokine 2015 ; 74(1) : 101-107
- [14] M-C. Boissier, L. Semerano, S. Challal, N. Saldenberg-Kermanac'h, G. Falgarone, Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction, Journal of Autoimmunity 2012 ; 39(3) : 222-228
- [15] D. Furst, P. Emery; Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets, Rheumatology 2014 ; 53(9) : 1560–1569
- [16] V.K. Mohan, N. Ganesan, R. Gopalakrishnan, Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis, J Genet 2014 ; 93(2) (2014) : 597-605
- [17] J. Taurog, A. Chhabra, R. Colbert, Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis, N Engl J Med 2016 ; 374 : 2563-2574
- [18] B. Chen, C. Li, C. He et al., Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylis, Mol Med Rep. 2017 ;15(4) : 1943-1951
- [19] H. Hreggvidsdottir, T. Noordenbos, D. Baeten, Inflammatory pathways in spondyloarthritis, Molecular Immunology 2014 ; 57(1) : 28-37
- [20] M. Dougados, D. Baeten, Spondyloarthritis, Lancet 2011 ; 377 : 2127-2137
- [21] J. Sieper, D. Poddubnyy, Axial spondyloarthritis, Lancet 2017 ; 390(10089) : 73-84
- [22] C. Ritchlin, R. Colbert, D. Gladman, Psoriatic arthritis, N Engl J Med 2017 ; 376 : 957-970
- [23] WH. Boehncke, A. Menter, Burden of disease : psoriasis and psoriatic arthritis, Am J Clin Dermatol 2013 ; 14 : 377-388

- [24] T. Gudu, A. Etcheto, M. de Wit, T. Heiberg, M. Maccarone et al., Fatigue in psoriatic arthritis – a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries, Joint Bone Spine 2016 ; 83(4) : 439-443
- [25] M. Frleta, S. Siebert, I. McInnes, The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis : disease pathogenesis and possibilities of treatment, Current Rheumatology Reports 2014 ; 16 : 414
- [26] M.S. Chimenti, E. Ballanti, C. Perricone, P. Cipriani, R. Giacomelli, R. Perricone, Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways, Autoimmun Rev 2013 ; 12(5) : 599-606
- [27] S. Prey, C. Paul, V. Bronsard, E. Puzenat, P.A. Gourraud, S. Aractingi, et al., Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010 ; 24(suppl 2) : 31-35
- [28] C. Delsandre, Juvenile idiopathic arthritis : definition and classification, Arch Ped Organe Off Soc Fra Pediatr 2016 ;23 :437-441
- [29] B. Prakken, S. Albani, A. Martini, Juvenile idiopathic arthritis, The Lancet 2011; 377 ;9783 : 2138-2149
- [30] C. Sandborg, E. Mellins, A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, N Engl J Med 2012 ; 367 : 2439-2440
- [31] S. Thierry , B. Fautrel, I. Lemelle, et al, Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review, Joint Bone Spine 2014 ; 81 : 112-117
- [32] W-F. Boehncke, M. Schön, Psoriasis, Lancet 2015 ; 386 : 983-996
- [33] Rachakonda T, Schupp C, Armstrong A. Psoriasis prevalence among adults in the United States, J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):512–516.
- [34] J. Hawkes,T. Chan,J. Krueger, Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies, J Allergy Clin Immunol.2017 ; 140(3) : 645-653
- [35] L. Puig, The role of IL-23 in the treatment of psoriasis, Expert Rev Clin Immunol. 2017 Jun ; 13(6) :525-534
- [36] M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas, J.G. Krueger, Immunology of psoriasis, Annu. Rev. Immunol 2014 ; 32 : 227-255
- [37] H. Yssel, A. Bensussan, Identification of a novel subset of T lymphocytes in the skin, Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 12-14
- [38] J. Kim, J.G. Krueger, Highly effective new treatments for psoriasis target the IL-23/type 17 T cell autoimmune axis, Annu Rev Med 2017 ; 68 : 255–269
- [39] Y. Liang, M. Sarkar, L. Tsoi, J. Gudjonsson, Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease, Current Opinion in Immunology 2017 ; 49 : 1-8
- [40] G. Lorette, M. Samimi, Psoriasis : When evoking that disease ?, Revue du Rhumatisme Monogr. 2011 ; 78(3) : 140-144
- [41] G. Bens, F. Maccari, E. Estève, Psoriasis : a systemic disease, La Presse Médicale 2012 ; 41(4) : 338-348
- [42] L. Coates, O. FitzGerald, P. Helliwell, C. Paul, Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis : is all inflammation the same ?, Sem in Arthr and Rheum. 2016 ; 46(3) : 291-304
- [43] X. Dray, P. Marteau, Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique., Rev Praticien 2007 ; 57 : 2305-2310
- [44] J. Torres, S. Mehandru, J-F. Colombel, L. Peyrin-Biroulet, Crohn's disease, Lancet 2017 ; 389(10080) : 1741-1755
- [45] G. Huppertz-Hauss, ML. Høivik, E. Langholz et al, Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis, Inflamm Bowel Dis. 2015 ; 21 : 337–344

- [46] S. Danese, C. Fiocchi, Ulcerative colitis, N Engl J Med 2011 ; 365 : 1713-1725
- [47] I. Ordás, L. Eckmann, M. Talamini, et al, Ulcerative colitis. Lancet 2012 ; 380 : 1606–1619
- [48] R. Ungaro, S. Mehandru, P. Allen, L. Peyrin-Biroulet, J-F. Colombel, Ulcerative colitis, Lancet 2017 ; 389(10080) :1756-1770
- [49] L. Jostins, S. Ripke, RK. Weersma et al, Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease, Nature 2012 ; 491(7422) : 119-124
- [50] M-C. Cabanel Gicquel et al., Indications et traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en pratique, Santé Publique 2013 ; 25 : 315-324
- [51] H. Massé, B. Wolff, A. Bonnabel et al., Overview of medical practices in wet AMD in France, Journal français d'ophtalmologie 2016 ; 39 :40-47
- [52] F. Martinez, D. Vercelli, Asthma, Lancet 2013 ; 382(9901) : 1360-1372
- [53] C. Fanta, Asthma, N Engl J Med 2009 ; 360 : 1002-1014
- [54] L. van Rijt, H. von Richthofen, R. van Ree, Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma, Semin Immunopathol. 2016 ; 38(4) : 483-96
- [55] M. Ikutani, K. Tsuneyama, M. Kawaguchi, J. Fukuoka, F. Kudo, S. Nakae, M. Arita, Y. Nagai, S. Takaki, K. Takatsu, Prolonged activation of IL-5-producing ILC2 causes pulmonary arterial hypertrophy, JCI Insight. 2017 ; 2(7) : e90721
- [56] CJ. Corrigan, W. Wang, Q. Meng, C. Fang, G. Eid, MR. Caballero, Z. Lv, Y. An, YH. Wang, YJ. Liu, AB. Kay, TH. Lee, S. Ying, Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses, J Allergy Clin Immunol 2011 ; 128(1) : 116–124
- [57] J. Zhu, T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production, Cytokine. 2015 ;75(1) : 14-24
- [58] H. Kabata, K. Moro, S. Koyasu, K. Asano, Group 2 innate lymphoid cells and asthma, Allergol Int. 2015 ; 64(3) : 227-234
- [59] Y. Huang, WE. Paul, Inflammatory group 2 innate lymphoid cells, Int Immunol. 2016 ; 28(1) : 23-28
- [60] P. Mitchell, A. El-Gammal, P. O'Byrne, Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma, Clin. Pharmacol. Ther. 2016 ; 99 : 38-48
- [61] KF. Chung, Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma, Lancet 2015 ; 386 : 1086-1096
- [62] J. Desoutter et al, Le remodelage osseux normal et pathologique. Revue Francophone des Laboratoires 2012 ; 2012(446) : 33-42
- [63] S. Cummings, J. San Martin et al. , Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2009; 361 : 756-765
- [64] T. Rachner, S. Khosla, L. Hofbauer, Osteoporosis : now and the future, Lancet 2011 ; 377(9773) : 1276-1287
- [65] D. Black, C. Rosen, Postmenopausal osteoporosis, N Engl J Med 2016 ; 374 : 254-262
- [66] F. Debais, Anticorps monoclonaux dans le traitement de l'ostéoporose, Annales d'Endocrinologie 2016 ; 77(4) : 246
- [67] L. Cuisset, I. Jeru, B. Dumont et al ; Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France, Annals of the Rheumatic Diseases 2011 ;70 : 495-499
- [68] I.Koné-Paut ; Syndrôme périodique lié à la cryopyrine : CAPS vu à l'âge adulte ; La Revue de Médecine Interne 2015 ; 36(4) : 277-282

- [69] www.vidal.fr (10/2017)
- [70] www.meddispar.fr (10/2017)
- [71] www.HAS.fr (05/2017)
- [72] A.Ramanan, A. Dick, A. Jones, A. Mckay, P. Williamson et al., Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis, N Engl J Med 2017 ; 376 : 1637-1646
- [73] D. Lovell, N. Ruperto, S. Goodman, A. Reiff, L. Jung, K. Jarosova et al., Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, N Engl J Med 2008 ; 359 : 810-820
- [74] E. Deeks, Certolizumab pegol, Drugs (2013) ; 73(1) : 75-97
- [75] Y.H. Lee, SC. Bae, Efficacy and safety of methotrexate plus certolizumab pegol or placebo in active rheumatoid arthritis, Z Rheumatol (2017) ; 76(6) : 528-534
- [76] LJ Scott, Etanercept : a review of its use in autoimmune inflammatory diseases, Drugs (2014) ; 74(12) : 1379-1410
- [77] EM. Curtis, JL. Marks, Optimal dose of etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis, Open Acces Rheumatol (2014) ; 6 : 27-38
- [78] P. Emery, R. Fleischmann ; E. Hsia, Stephen Xu et al., Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naïve patients with severe active rheumatoid arthritis, Clinical Rheumatology (2014) ; 33(9) : 1239-1246
- [79] E. Shono, Effectiveness of golimumab in clinical management of patients with rheumatoid arthritis, Drugs in R&D (2013) ; 13(1) : 95-100
- [80] E. Boulanger-Scemama, D. Sayag, et al., Ranibizumab and exudative age-related macular degeneration : 5-year multicentric functional and anatomical results in real-life practice, Journal français d'ophtalmologie 2016
- [81] E. Maringe, E. Letesson, A. Duncombe, M. Muraine, O. Genevois, Evaluation of the efficacy of aflibercept's in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in treatment-naïve and switched patients. Report of 86 cases, Journal français d'ophtalmologie 2016
- [82] A. Garcia-Layana, M. Figueroa, J. Araiz, et al., Treatment of exudative age-related macular degeneration : focus on aflibercept, Drugs & Aging (2015) ; 32(10) : 797-807
- [83] J. Frampton, Ranibizumab : a review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, Drugs & Aging (2013) ; 30(5) : 331-358
- [84] C. Leonardi, R. Matheson, C. Zachariae, G. Cameron, L. Li et al., Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis, N Engl J Med 2012 ; 366 : 1190-1199
- [85] Y. Syed, Ixekizumab : a review in moderate to severe plaque psoriasis, Am J Clin Dermatol (2017) ; 18(1) : 147-158
- [86] D. Baeten, J. Sieper, J. Braun et al., Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, N Engl J Med 2015 ; 373 : 2534-2548
- [87] P. Mease, I. McInnes, B. Kirkham, A. Kavanaugh, P. Rahman, D. van der Heijde et al., Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis, N Engl J Med 2015 ; 373 : 1329-1339
- [88] BG. Feagan, WJ. Sandborn, C. Gasink, et al., Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease, N Engl J Me 2016 ; 375, : 1946-1960
- [89] M. Michel, Z. Reguiai, M. Fauconier, P. Brochot, J-P. Eschard, J-H. Salmon, Ustekinumab dans le rhumatisme psoriasique après échec des anti-TNF α en pratique courante, Thérapie 2016 ; 71(3) : 281-286
- [90] H. Lachmann, I. Kone-Paut, J. Kuemmerle-Deschner et al., Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome, N Engl J Med 2009 ; 360 : 2416-2425

- [91] M. Genovese, JC. Becker, M. Schiff, M. Luggen et al., Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition, N Engl J Med 2005 ; 353 : 1114-1123
- [92] K. Briot, C.Roux ; Actualités du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ; La Revue de Médecine Interne 2016 ; 37(3) : 195-200
- [93] L. Scott, Denosumab : a review of its use in postmenopausal women with osteoporosis, Drugs & Aging (2014) ; 31(7) : 555-576
- [94] M.Humbert, A-B Tonnel ; Traitement par anticorps anti-IgE de l'asthme allergique difficile à contrôler ; Revue des Maladies Respiratoires , Vol 22, Issue 6, Part 1, Déc 2005, p983-990
- [95] M. Maurer, K. Rosén, HJ. Hsieh, S. Saini, C. Grattan et al., Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria, N Engl J Med 2013 ; 368 : 924-935
- [96] J. Bijlsma, P. Welsing, T. Woodworth, et al., Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, MTX, or their combination (U-Act-Early) : a multicentre, randomised, double-blind, double dummy, strategy trial, Lancet (2016) ; 388(10042) : 343-355
- [97] G. Burmester, A. Rubbert-Roth, A. Cantagrel, et al., Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patient with RA at week 97 (SUMMACTA), Ann Rheum Dis. (2016) ; 75(1) : 68-74
- [98] L. Joffres, R. Emilie, C. Pereira-Gillion, M. Herbet, et al., PR et tocilizumab : efficacité et tolérance lors du passage à la sous cutanée, Revue du Rhumatisme (2016) ; 83 : 237-238
- [99] F. Förger, A. Zbinden, P. M. Villiger, Traitement par certolizumab en fin de grossesse chez les patientes atteintes de maladies rhumatismales : faibles concentrations du médicament dans le sang du cordon ombilical mais risques possibles d'infections maternelles. Une série de 13 cas, Revue du Rhumatisme 2016 ; 83(3) : 226-228
- [100] C. Downey, Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis : a literature review, Int J Rheum Dis (2016) ; 19(6) : 536-550
- [101] G. Veyrac, AL. Ruellan, A. Pipet, P. Jolliet, Omalizumab (XOLAIR®) : un anticorps monoclonal humanisé à risque ?, Revue Française d'Allergologie 2015 ; 55(3) : 250-251
- [102] K. Papp, AB. Gottlieb, L. Naldi et al., Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), J Drug Dermatol 2015 ; 14 : 706-714
- [103] Y. Modi, C. Tanchon, J. Ehlers, Comparative safety and tolerability of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration, Drug Safety (2015) ; 38(3) : 279-293
- [104] www.ansm.sante.fr (07/2017)
- [105] www.ema.europa.eu (06/2017)
- [106] www.signalement-sante.gouv.fr (07/2017)
- [107] www.legifrance.gouv.fr (09/2017)
- [108] www.ameli.fr (08/2016)
- [109] www.ordre.pharmacien.fr (03/2017)
- [110] www.cqapo.fr (09/2017)
- [111] Thèse : L'inspection de la chaîne du froid à l'officine par Marc THOMAS (2011)
- [112] V. Lieutenant, E. Toulza, M. Pommier, B. Lortal-Canguilhem, Herceptin (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique, Bulletin du Cancer 2015 ; 102(3) : 270-276

- [113] X. Pivot, J. Gligorov, V. Müller, et al., Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study, *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 962-970
- [114] W. Demary, H. Schwenke, et al., Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: patient preference and comparison of the self-injection experience, *Patient preference & adherence* 2014 ; 8 : 1061-1071
- [115] A. Ahmann, S. Szeinbach, et al., Comparing patient preferences and healthcare provider recommendations with the pen versus vial-and-syringe insulin delivery in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Technology & Therapeutics* (2014); 16(2): 76-83
- [116] S. Garcia-Diaz, M. Girabent-Farres, D. Roig-Vilaseca, et al., Preference for etanercept pen versus syringe in patients with chronic arthritis. Nursing educational workshop, *Annales of the Rheumatic Diseases* (2014); 73: 1218
- [117] F. Pinguet, G. Milano, Subcutaneous dual-therapies : methods of absorption and clinical implications, *Oncologie* 2014 ; 16 : 393-400
- [118] C. Severson, Evaluation des avantages de la transition de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pour l'administration du rituximab à des patients atteints de cancer en Alberta, *Canadian Oncology Nursing Journal* 2015 ; 25(3) : 347-352
- [119] J. Borrás-Blasco, A. García-Pérez, et al, Acceptability of switching adalimumab from a prefilled syringe to an autoinjection pen, *Expert Opin Biol Ther.* (2010) ; 10(3) : 301-307
- [120] M. Schiff, J. Koo, E. Jin, et al, Usability and acceptability of the abatacept pre-filled autoinjector for the subcutaneous treatment of rheumatoid arthritis, *Adv Ther.* (2016) ; 33(2) : 199-213
- [121] www.dastri.fr (08/2017)
- [122] www.cyclamed.org (09/2016)
- [123] A. Rischin, A. östör, Update on biosimilars in rheumatology, *Inflammopharmacology* (2017) ; 25(2) : 177-184
- [124] www.leem.org (05/2017)
- [125] www.solidarites-sante.gouv.fr (05/2017)
- [126] J. Biot, C. Fasano, C. Dos Santos, From orthoclone to denosumab, the fast growing market of monoclonal antibodies, *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25(12) : 1177-1182
- [127] D. Ecker, SD. Jones, H. Levine, The therapeutic monoclonal antibody market, *MAbs.* 2015 ; 7(1) : 9-14
- [128] A. Hidalgo-Vega, R. Villoro, J.A. Blasco et al, Cost-utility of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain, *Cost Eff Resour Alloc* (2015) ; 13 : 11
- [129] *Monde Economie* d'octobre 2015, « Quels sont les médicaments les plus coûteux en France ? »
- [130] Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015 ; 21(7) : 719–729
- [131] D. Levêque, Médicaments biosimilaires en oncologie, *Bulletin du Cancer* 2016 ; 103(3) : 294-298
- [132] W. Stohl, Current progress in innovating engineered antibodies, *Protein & cells* (2017)
- [133] J. Reichert, Antibodies to watch in 2017, *Mabs* (2017) ; 9(2) : 167-181
- [134] U. Brinkmann, RE. Kontermann, The making of bispecific antibodies, *Mabs* (2017) ; 9(2) : 182-212

LISTE DES TABLEAUX ET ANNEXES

TABLEAUX

Tableau 1 : AcM et dérivés d'AcM disponibles à l'officine en 2017

Tableau 2 : AcM thérapeutiques présents dans la Liste de référence des groupes biologiques similaires de l'ANSM (ANSM 2017)

Tableau 3 : Dates d'expiration des brevets des principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France (ANSM 2016).

Tableau 4 : Prix 2017 des spécialités à base d'AcM ou dérivés d'AcM disponibles dans les officines françaises.

ANNEXES

Annexe 1 : Cerfa n°10011*06 pour la déclaration d'effet indésirable.

Annexe 2 : Aide au signalement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr pour un signalement facilité en ligne, pour les patients et professionnels de santé.

Annexe 3 : Cerfa n°12708*02 ordonnance d'exception recto / verso du volet 1.

Annexe 4 : Exemple de fiche informative sur la chaîne du froid à remettre au patient (Ordre des Pharmaciens).

DCI	SPECIALITE	CIBLE	STRUCTURE	INDICATIONS	PRESCRIPTION	RESTRICTION PRESCRIPTEUR	FORME	QUANTITE	PRIX 2017 (EURO)
adalimumab	HUMIRA®	TNF	IgG1	PR, SA, Pso, Rpso, RH, MC	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI, Péd, Gastro	seringue stylo flacon	2	814,25 814,25 898,20
certolizumab pegol	CIMZIA®	TNF	fragment pégylé	PR, SA, Rpso	PIH annuelle	Rhumato, MI	seringue	2	773,41
etanercept	ENBREL® BENEPALI®	TNF	protéine de fusion	PR, SA, Pso, Rpso, AJI	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI, Péd, Gastro, Hépat	flacon seringue stylo	4	167,30 * 407,99 ** 791,87 *** 678,42
golimumab	SIMPONI®	TNF	IgG1	PR, SA, Rpso, RH	PIH annuelle	Rhumato, MI, Péd, Gastro, Hépat	seringue stylo	1	880,46
aflibercept	EYLEA®	VEGF-A	protéine de fusion	DMLA	PRS	Ophtalmo	flacon	1	681,66
ranibizumab	LUCENTIS®	VEGF-A		DMLA, OMD	PRS	Ophtalmo	seringue flacon	1	738,40
canakinumab	ILARIS®	IL-1β	IgG1	CAPS, AJI	PH	Rhumato, Dermato, MI, Péd	flacon	1	11360,89
ixekizumab	TALTZ®	IL-17	IgG4	Pso	PIH annuelle	Dermato, MI	seringue stylo	1	1029,56
secukinumab	COSENTYX®	IL-17	IgG1	Pso, SA, Rpso	PIH annuelle	Dermato, MI	seringue stylo	1 ou 2	588,87 (1) 1139,74 (2)

DCI	SPECIALITE	CIBLE	STRUCTURE	INDICATIONS	PRESCRIPTION	RESTRICTION PRESCRIPTEUR	FORME	QUANTITE	PRIX 2017 (EURO)
ustekinumab	STELARA®	IL-12 IL-23	IgG1	Pso, Rpso, MC	PIH annuelle	Rhumato, Dermato, MI	flacon seringue	1	2486,99
omalizumab	XOLAIR®	IgE	IgG1	Asthme allergique Urticaire chronique	PIH annuelle PRS	Pneumo, Péd, Dermato, MI	seringue	1	184,49 ° 361,67 °°
abatacept	ORENCIA®	CD80/86	protéine de fusion	PR	PIH annuelle	Rhumato, MI	stylo	4	947,88
denosumab	PROLIA®	RANKL	IgG2	Ostéoporose	-	-	seringue	1	188,30
tocilizumab	ROACTEMRA®	IL-6R	IgG1	PR, artérite à cellules géantes	PIH annuelle	Rhumato, MI	seringue	4	923,04

Tableau 1 : AcM et dérivés d'AcM disponibles à l'officine en 2017

*dosage 10mg , **25mg , ***50mg ; °75mg , °°150mg

PR = polyarthrite rhumatoïde ; SA = spondylarthrite ankylosante ; Rpso = rhumatisme psoriasique ; Pso = psoriasis ; MC = maladie de Crohn ; RH = rectocolite hémorragique ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge ; OMD = œdème maculaire diabétique ; CAPS = syndrome périodique lié à la cryopyrine ; PH = prescription hospitalière ; PIH = prescription initiale hospitalière ; PRS = prescription réservée aux spécialistes, Rhumato = rhumatologie ; Dermato = dermatologie ; MI = médecine interne ; Péd = pédiatrie ; Pneumo = pneumologie ; Ophtalmo = ophtalmologie ; Gastro = gastroentérologie ; Hépatologie = hépatologie.

Annexe 1 : Cerfa n°10011*06 pour la déclaration d'effet indésirable.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**



N° 10011*06

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour [] mois [] année []</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> directement</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
---	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p style="margin-left: 20px;"><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 2 : Aide au signalement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr pour un signalement facilité en ligne, pour les patients et professionnels de santé.

 **Ministère des Affaires sociales
et de la Santé**
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

WWW.SIGNALEMENT-SANTE.GOUV.FR

1- QU'EST-CE QU'UN ÉVÉNEMENT SANITAIRE INDÉSIRABLE ?

-  un événement non souhaité ou effet inhabituel affectant la santé
- un événement lié à la manipulation ou la consommation d'un produit, d'une substance ou survenu lors d'un acte de soins

2- QUELS SONT LES PRODUITS OU LES ACTES DE SOINS CONCERNÉS ?

PRODUITS À USAGE MÉDICAL

- 
- 
- 

PRODUITS DE LA VIE COURANTE

- 
- 
- 
- 

ACTES DE SOIN RÉALISÉS PAR UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ (À L'HÔPITAL, EN VILLE OU DANS UNE STRUCTURE MÉDICO-SOCIALE)

- 
- 
- 
- 
- 

3- QUI SIGNALE ?

PARTICULIERS

 Vous pouvez signaler un événement sanitaire indésirable, pour vous-même ou l'un de vos proches.
Un professionnel de santé, une association de patients ou d'utilisateurs, peuvent vous accompagner.

PROFESSIONNELS DE SANTÉ

 Vous devez signaler les événements sanitaires indésirables définis par la réglementation.
Vous pouvez signaler tout autre événement sanitaire indésirable que vous constatez.

AUTRES PROFESSIONNELS*

 Vous devez signaler les événements sanitaires indésirables définis par la réglementation.
Vous pouvez signaler tout autre événement sanitaire indésirable porté à votre connaissance.

*dont industriels

 @MinSocialSante |  www.facebook.com/MinistereSocialSante | www.social-sante.gouv.fr

cerfa
n° 12708*02

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, FINESS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non | **soins dispensés au titre de l'art. L. 115**

accident du travail ou maladie professionnelle | **date** _____

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____

date _____ signature du prescripteur _____

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, FINESS ou SIRET)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance _____

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.162-1-14 du Code de la sécurité sociale).
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

Notice

Votre médecin vous a prescrit un médicament, un produit ou une prestation dont le remboursement est subordonné à une formalité particulière.

Si vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée ouvrant droit à exonération du ticket modérateur, la prescription doit être prévue dans le protocole de soins établi par votre médecin traitant afin que vous puissiez bénéficier de cette exonération.

Pour le remboursement, les 2ème et 3ème volets du présent document doivent être adressés à votre organisme d'assurance maladie dans les mêmes conditions que votre ordonnance habituelle.

Vous conservez le premier volet.

Le pharmacien, le fournisseur ou l'établissement conserve le 4ème volet.

Pharmacie : _____

Adresse : _____

Tél. : _____

RESPECT DE LA CHAÎNE DU FROID

Votre pharmacien vient de vous délivrer un médicament à conserver au froid.

Pendant son transport, ne l'exposez pas au soleil ou à la chaleur.

Il est impératif de remettre votre médicament **le plus rapidement possible dans un réfrigérateur.**

- 1** Stockez-le, au milieu du réfrigérateur : jamais dans le bac à légumes ni dans la porte,
- 2** Ne le mettez pas dans le compartiment à glace ni au congélateur,
- 3** Evitez qu'il soit en contact avec les parois du réfrigérateur et les aliments présents.
- 4** Assurez-vous que la température de votre réfrigérateur à cet endroit est comprise entre +2°C et +8°C.

Ce médicament thermosensible, comme tout médicament, ne pourra en aucun cas être repris par votre pharmacien.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BRICOUT VINCENT

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 31 01 2018 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Aure
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : CARNOY

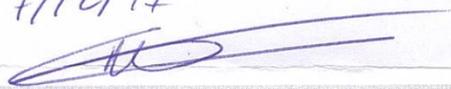
Prénom : Christophe

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 7/12/17

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : BERTIN

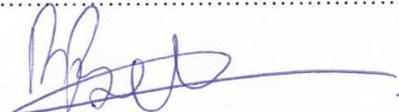
Prénom : Benjamin

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 07/12/17

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen


D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : BRICOUT
Prénom : Vincent

Titre de la thèse : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques, une révolution à l'officine.

Mots-clés :

Anticorps monoclonaux, biosimilaires, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme, psoriasis, DMLA, chaîne du froid, médicament d'exception, TNF, interleukine, officine, DASRI

Résumé :

Depuis une trentaine d'années et la commercialisation des premières molécules, les anticorps monoclonaux ont révolutionné la manière de traiter certaines pathologies à composante immunitaire par leur approche ciblée. En 2017, 14 molécules différentes sont disponibles dans les officines françaises. Mais avec l'expansion du marché de ces molécules et l'arrivée des premiers médicaments biologiques similaires, le pharmacien d'officine sera de plus en plus confronté à ce type de médicament d'exception. Dans cette thèse nous détaillons les pathologies traitées par ces molécules à l'officine. Les différents médicaments commercialisés dans les officines françaises en 2017 sont listés. Puis nous expliquons les contraintes liés à ce type de produits pour les pharmaciens. Enfin nous évoquons les problématiques et évolutions liées à l'expansion du marché de ces biomédicaments.

Membres du jury :

Président : Benjamin BERTIN, Maitre de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur : Christophe CARNOY, Maitre de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : Maxime COPIN, Pharmacien titulaire