

Université de Lille

Année Universitaire 2022/2023

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 Juin 2023

Par Mme Bouslama Hakima

Titre : Anticorps monoclonal humain ciblant les interleukines 4 (IL – 4) et 13 (IL-13) dans la Dermatite atopique, et les aspects réglementaires de l'accès aux marchés de ces nouvelles biothérapies

Membres du jury :

Président : Carnoy, Christophe, Professeur en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Perroy Anne-Catherine, Professeur en Droit et Economie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Imouloudene Mehdi, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie du centre à Tourcoing



Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président

Régis BORDET

Premier Vice-président

Etienne PEYRAT

Vice-présidente Formation

Christel

BEAUCOURT

Vice-président Recherche

Olivier COLOT

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Kathleen

O'CONNOR

Vice-président Ressources humaines

Jérôme FONCEL

Directrice Générale des Services

Marie-Dominique

SAVINA

UFR3S

Doyen

Dominique LACROIX

Premier Vice-Doyen

Guillaume PENEL

Vice-Doyen Recherche

Éric BOULANGER

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Damien CUNY

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI- BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Sujet de thèse



Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2022/2023

Nom : Bouzlama

Prénom : Hakima

Titre de la thèse :

Anticorps monoclonal humain ciblant les interleukines 4 (IL – 4) et 13 (IL-13) dans la Dermatite atopique, et les aspects réglementaires de l'accès aux marchés de ces nouvelles biothérapies

Mots-clés :

Système immunitaire, anticorps, anticorps monoclonaux, anticorps monoclonaux humains, Dupilumab, maladie auto-immune, dermatite atopique, prurit, lésions cutanée, autorisation de mise sur le marché, procédure centralisée, EMA

Résumé :

La dermatite atopique est une affection inflammatoire cutanée chronique avec une grande prévalence. C'est une maladie principalement induite par des facteurs génétiques et environnementaux. L'une des thérapies envisageables pour le traitement de cette pathologie est l'utilisation d'anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'IL-4 et IL-13 comme le Dupilumab. Ces cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la pathogenèse de la maladie.

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette catégorie de médicament il est nécessaire de soumettre un dossier d'AMM complet en procédure centralisée (PC). Cette procédure permet l'obtention d'une AMM valable dans tous les états membres. Le dossier est soumis et évalué par l'EMA et l'AMM est octroyée par la Commission Européenne.

Membres du jury :

Président : Carnoy Christophe, Professeur en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Perroy Anne-Catherine, Professeur en Droit et Economie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Imouloudene Mehdi, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie du centre à Tourcoing

Remerciements

Aux membres du jury,

Mme Perroy Anne-Catherine, Professeur en Droit et Economie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

M.Carnoy Christophe, Professeur en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et diriger cette thèse malgré vos nombreuses obligations.

M.Imouloudene Mehdi, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie du centre à Tourcoing

Merci pour ton soutien durant toutes ces années d'études

Aux corps professorales de la faculté de pharmacie de Lille,

Pour nous avoir appris et transmis votre savoir avec pédagogie toutes ses années

Aux Pharmaciennes et Pharmaciens que j'ai eu la chance de croiser pendant mon parcours,

Monsieur Hervé Jourdain et l'ensemble de la pharmacie de l'Atrium, merci pour votre soutien

Madame Agnes Legathe et Madame Anita Pichori, merci pour la belle opportunité que vous m'avez offerte et pour m'avoir tant appris

Madame Malychanh Le et Madame Emmanuelle Tourte, merci de me faire apprendre et évoluer au quotidien

A mes ami(e)s,

Merci à vous tous pour le soutien indéfectible que vous m'avez apporté et continuez de m'apporter

Léa, depuis les bancs du lycée, merci pour ton soutien et ton amitié si précieuse à mes yeux.

Gauthier, Merci pour ton soutien et ta présence, un pure sympa.

A ma famille

A Tonton Youcef, Tata Wardi et tous les amis de ma famille, votre soutien nous est précieux

A mes frères, Merci d'avoir toujours été fière de moi et de me donner l'impression que je réalise un exploit

A ma belle-sœur, Merci pour ton soutien et ta positivité

A ma nièce, Merci d'avoir apporté tant d'amour dans nos vies

A ma sœur, Merci d'avoir été mon rayon de soleil durant ces longues années d'études et de continuer de l'être

A ma mère, Merci pour ton soutien et ta force, Merci pour tout ce que tu m'as appris et transmis, Je ne serai jamais arrivée ici sans toi. Merci Maman.

A mon père, à qui je dédie cette thèse et plus largement mon diplôme de pharmacienne. Ce rêve est le nôtre, je ne serai jamais arrivée ici sans toi. Merci Papa.

Table des matières

Table des figures	19
Table des abréviations	20
Introduction	22
I. Le système immunitaire et ses acteurs	24
A. Les généralités	24
B. Les anticorps	26
1. La structure et le rôle de l'anticorps	26
2. Les classes et sous-classes d'anticorps	28
II. Les anticorps monoclonaux	32
A. La définition et l'historique des anticorps monoclonaux	32
B. Les types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques	32
1. Les anticorps monoclonaux murins	33
2. Les anticorps chimériques	33
3. Les anticorps humanisés	34
4. Les anticorps humains	34
III. La maladie auto-immune : la dermatite atopique.	34
A. Définition	35
B. Le mécanisme physiopathologique	36
C. Les aspects cliniques	37
1. Les symptômes	37
2. Les zones impactées	38
3. L'évolution et les complications	39
D. Les traitements	40
1. Les soins locaux de la Dermatite Atopique	40
2. Les traitements médicamenteux de fond de la dermatite atopique	41
IV. Le dossier d'AMM	49
a. Le module 1	51
b. Le module 2	53
c. Le module 3	55
d. Le module 4	58
e. Le module 5	59
V. La procédure centralisée	60
A. Les généralités et le cadre réglementaire de la procédure centralisée	61
B. Les champs d'applications	62
C. L'autorité de santé en Europe : l'EMA	63

D. Le CHMP.....	64
E. Les étapes de la procédure centralisée	65
1. Les étapes de pré-soumission.....	66
2. La soumission	70
Conclusion	73
Bibliographie	74

Table des figures

Figure 01 : Les sous populations de lymphocyte T CD4

Figure 02 : Structure de base d'une immunoglobuline

Figure 03 : Structure d'un IgM de surface sérique pentamérique

Figure 04 : Structure d'un IgA dimérique

Figure 05 : Représentation schématique des différents types anticorps monoclonaux

Figure 06 : Illustration de lésions cutanées

Figure 07 : Exemple de lésions cutané au niveau des plis de flexion (genoux)

Figure 08 : Détermination du score SCORAD

Figure 09 : Mécanisme d'action de Dupilumab

Figure 10 : Structure des modules du dossier d'enregistrement CTD

Figure 11 : Déroulement de la procédure centralisée

Figure 12 : Dates limites de soumission des noms proposés pour le calendrier
2022/2023

Table des abréviations

AA : acide aminé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AcM : anticorps monoclonaux

BPF : bonne pratique de fabrication

BPL : bonne pratique de laboratoire

BPC : bonne pratique clinique

CDR (complementary determining regions) : région déterminant la complémentarité

CE : commission européenne

CH : chaîne lourde

CHMP (committee for medicinal products for human use) : comité des médicaments à usage humain

CL : chaîne légère

COMP (committee for orphan medical product) : comité des produits désignés orphans

CSP : code santé publique

CVMP (committee for medicinal product for veterinary use) : comité des produits à usage vétérinaire

DA : dermatite atopique

DCI : dénomination commune internationale

DCP : procédure décentralisée

EEE : espace économique européen

EPAR (european public assessment report) : Rapport d'évaluation public européen

FcR : Fc Récepteur

GPV (good pharmacovigilance practices) : Bonne pratique de pharmacovigilance

HMPC (committee on herbal medicinal product) : comité des produits à base de plante

IG : immunoglobuline

KDA : kilodalton

MRP : procédure de reconnaissance mutuelle

NRG (name review group) : Groupe de revue du nom proposé

PC : procédure centralisée

PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee) : comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

PI : Information produit

PF : produit fini

PIP : plan d'investigation pédiatrique

QOS (quality overall summary) : résumé des aspects qualités

RCP : résumé caractéristique du produit (SMPC : Summary of product characteristics)

SA : substance active

UE : union européenne

Introduction

Le médicament est un produit complexe avec un statut particulier. Il est défini dans le code de la santé publique (article L.5111-1) comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Les recherches ont permis le développement de thérapies de plus en plus innovantes. Dans le cadre de cette thèse, nous nous focaliserons sur les nouvelles biothérapies disponibles dans le traitement de la dermatite atopique.

La dermatite atopique, aussi connue sous le nom d'eczéma atopique, est une affection inflammatoire cutanée chronique qui touche un grand nombre de personnes dans le monde. Elle est caractérisée par l'apparition au niveau de la peau de zone rouge, de démangeaisons et de zones de sécheresse. Elle est principalement induite par des facteurs génétiques et environnementaux. Bien que plusieurs médicaments soient disponibles pour traiter la dermatite atopique, certains patients nécessitent des thérapies plus poussées.

Dans ce contexte, les anticorps monoclonaux humains ciblant les IL-4 et IL-13 ont suscité un intérêt particulier en tant que nouvelles biothérapies dans le traitement de la dermatite atopique. L'effet thérapeutique est apporté en bloquant l'IL-4 et l'IL-13 qui sont des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathogenèse de la maladie. En résulte donc une atténuation de l'inflammation et des symptômes de la dermatite atopique.

Du fait de leur statut particulier, les médicaments requièrent pour leurs mises à disposition auprès des patients de passer par des processus réglementaires rigoureux pour évaluer leur efficacité, sécurité et qualité. Les médicaments nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par les autorités de santé. Le dossier d'AMM doit contenir des données complètes sur le produit, obtenues lors des phases de recherche et développement.

L'étude des aspects réglementaires de l'accès au marché des produits de santé, et ici des biothérapies, permet de comprendre les exigences réglementaires

nationales et européennes auxquelles doivent se conformer les industriels de santé pour obtenir une AMM.

Cette thèse a pour objectif de présenter la dermatite atopique et ses traitements en se focalisant sur l'utilisation des anticorps monoclonaux humains ciblant l'IL-4 et l'IL-13. De plus, nous présenterons le dossier d'AMM ainsi que les différentes procédures d'obtention d'une AMM en se concentrant sur la procédure centralisée.

A cet effet nous détaillerons dans un premier temps des généralités sur le système immunitaire et ses acteurs (I) pour ensuite développer les caractéristiques des anticorps monoclonaux (II) puis détailler la dermatite atopique (III).

Des développements seront ensuite consacrés au dossier d'AMM (IV) et aux procédures d'enregistrement du médicament en Europe, plus particulièrement la procédure centralisée (V).

I. Le système immunitaire et ses acteurs

Le système immunitaire est un système complexe qui permet à notre organisme de se défendre contre les pathogènes extérieurs. Il est composé d'une multitude d'organes, de cellules et de tissus que nous verrons plus en détail dans l'exposition des généralités (A). Les acteurs seront également détaillés lors de la présentation des anticorps (B).

A. Les généralités

Le système immunitaire, qui nous permet de nous défendre face aux agressions externes, se compose de deux axes : la réponse immunitaire innée et adaptative.

La réponse immunitaire innée est une réponse de première ligne, rapide, intensive et spécifique. Elle ne confère pas d'immunité sur le long terme, mais uniquement immédiatement après l'infection. On retient donc pour cette immunité les caractéristiques suivantes :

- Rapide et intense : Elle s'active immédiatement à la détection de l'agent infectieux.
- Spécifique de motifs microbiens universels : En effet des récepteurs innés appelé *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) présente sur de nombreuses cellules immunitaires sont capables de reconnaître les PAMPS (*pathogen associated molecular patterns*), des motifs moléculaires caractéristiques des agents pathogènes.
- Sans mémoire immunitaire : Elle ne permet pas une immunité sur le long terme. Elle provoque une réponse immunitaire identique peut importer l'agent infectieux rencontré.

Cette réponse immunitaire précoce entre en jeu dans les heures suivant l'agression et élimine la majeure partie des antigènes grâce aux acteurs cellulaires majeurs que sont les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques ou les lymphocytes *Natural Killer*.

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules phagocytaires recrutées sur le lieu d'une infection qui jouent également un rôle dans l'inflammation aiguë. Les monocytes (ou macrophages) jouent un rôle majoritairement phagocytaire : elles sont capables de capter les cellules pour ensuite les détruire. Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigènes capables d'activer les lymphocyte T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires. Enfin, les lymphocytes Natural Killer (NK) jouent un rôle important dans l'immunité tumorale ou infectieuse. Ils reconnaissent les cellules qui expriment de manière anormale les molécules MHC de classe I.

On comprend bien que l'immunité innée joue un rôle majeur dans l'immédiat, cependant pour permettre à l'organisme une défense plus efficace sur le long terme il

faut passer à la deuxième composante de notre système immunitaire : l'immunité adaptative.

L'immunité adaptative intervient donc dans un second temps, quelques jours après la primo-infection. Ce temps est nécessaire pour permettre à ses acteurs de s'adapter à l'antigène. En effet, cette immunité est spécifiquement dirigée vers l'antigène. L'immunité adaptative est capable de développer une immunité mémoire c'est-à-dire que notre système immunitaire aura une mémoire immunitaire de l'agresseur qui permettra lors d'une deuxième attaque par l'antigène une réponse plus rapide et plus efficace.

Les acteurs de cette immunité sont différents de ceux de l'immunité innée. Ici on fera face à une immunité cellulaire et humorale.

L'immunité cellulaire est celle caractérisée par les lymphocytes T (T est l'abréviation utilisée pour le terme Thymus, la glande originaire de ces lymphocytes) : L'immunité cellulaire lutte contre les pathogènes intracellulaires comme les virus, les parasites... Ces cellules sont issues de la lignée des leucocytes et il en existe plusieurs types :

- Les lymphocytes T CD8+ (lymphocyte T cytotoxiques) portent à leur surface le marqueur CD8 et sont dits cytotoxiques, car ils sont capables de lyser les cellules qui présentent à leur surface un antigène spécifique présenté par le CMH de classe 1.
- Les lymphocytes T CD4 (lymphocyte auxiliaire ou helper), médiateurs de l'immunité et organisateur de la réponse immunitaire adaptative.

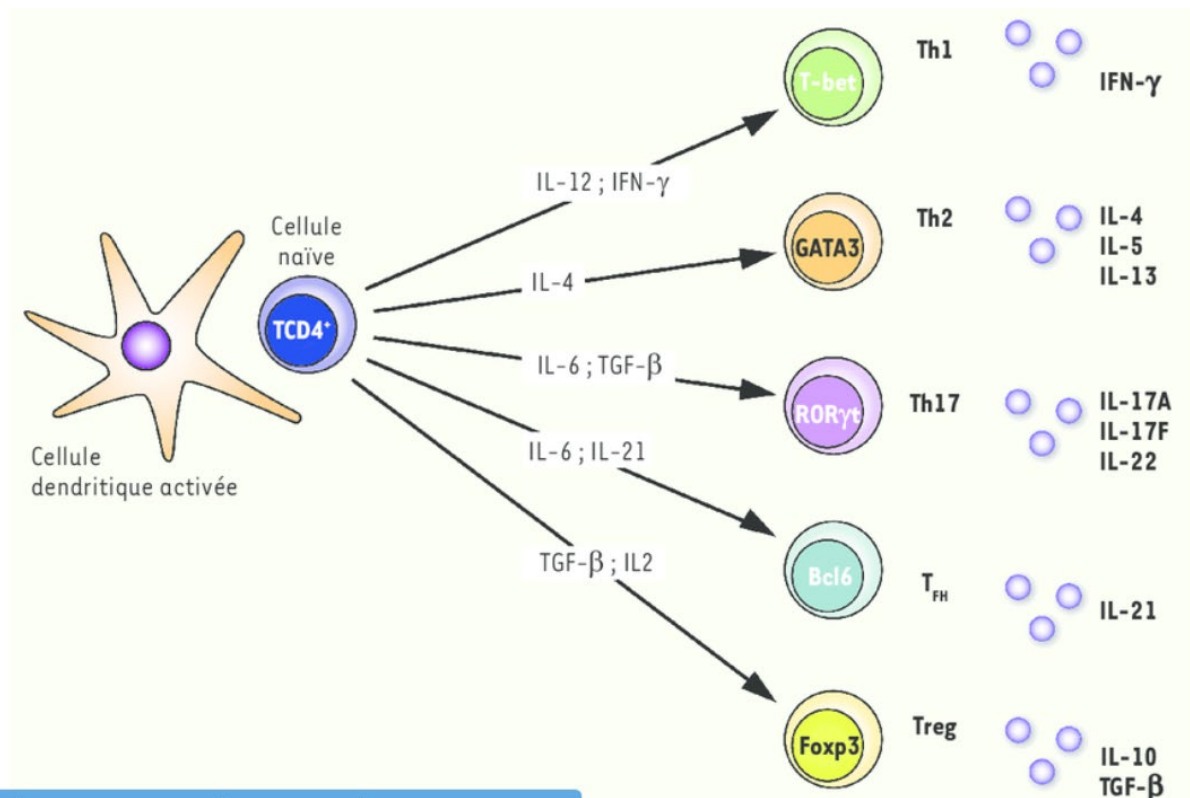


Figure 01 : Les sous populations de lymphocyte T CD4 (source : Flamand V. La tolérance néonatale aux allo-antigènes [Neonatal tolerance to alloantigens]. Med Sci (Paris). 2014 Feb ;30(2) :166-72. French.)

L'immunité humorale est caractérisée par les lymphocytes B (B est l'abréviation utilisée pour le terme Bourse de Fabricius). L'immunité humorale lutte contre les pathogènes extracellulaires qui circulent dans le sang et les muqueuses. Le principal acteur de cette immunité humorale est l'anticorps.

B. Les anticorps

Les anticorps, également appelés immunoglobulines, sont des glycoprotéines solubles ou membranaires d'environ 150 kDas formés de quatre chaînes polypeptidiques. La structure et le rôle de l'anticorps (1) sont décrits ci-dessous. Les anticorps ont pour principale action la reconnaissance d'un antigène, c'est-à-dire d'un motif moléculaire n'appartenant pas au soi. Les antigènes sont reconnus par les immunoglobulines de surface du lymphocyte B. Les lymphocytes B se différencient ensuite en plasmocytes producteurs d'anticorps ou en cellules mémoires. Les anticorps produits par les plasmocytes circulent ensuite dans les liquides de notre organisme comme le sang et la lymphe. Il existe plusieurs classes et sous-classes d'anticorps (2).

1. La structure et le rôle de l'anticorps

Il est important de comprendre la structure des anticorps pour pouvoir comprendre par la suite leur fonction, l'anticorps ayant plusieurs fonctions issues directement de sa structure.

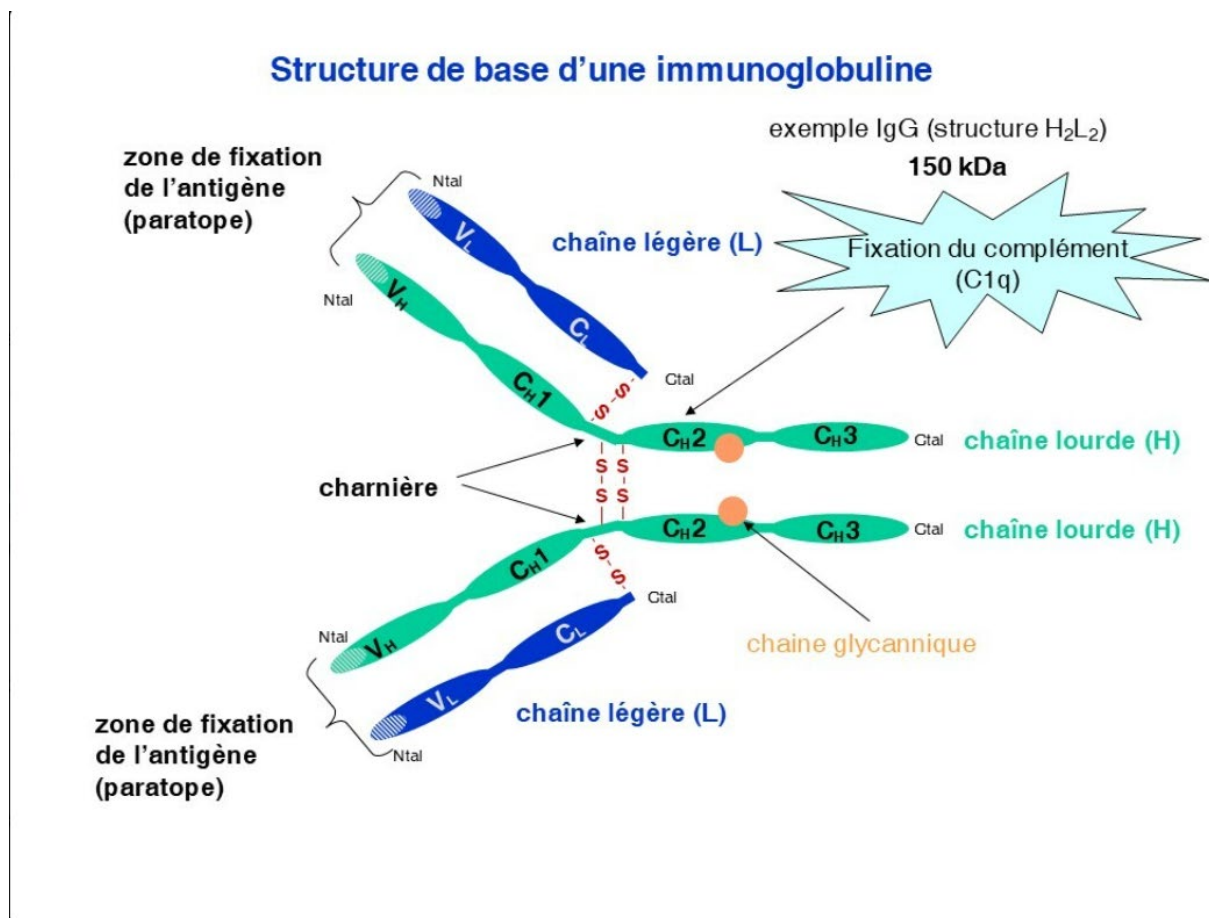


Figure 02 : Structure de base d'une immunoglobuline (source : Université de Lille – Acthera – Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique 2023 – https://acthera.univ-lille.fr/co/module_actera.html)

Un anticorps possède deux chaînes légères appelées chaînes L pour *light*. Ces chaînes sont un assemblage d'environ 220 acides aminés, soit environ 25 kDa. Les chaînes légères possèdent uniquement deux domaines : un domaine VL et un domaine CL (V pour variable et L pour constant). Un anticorps possède également deux chaînes lourdes, appelées chaînes H pour *Heavy*. Ces chaînes sont un assemblage d'environ 440 acides aminés, soit environ 50 kDa. Les chaînes lourdes possèdent quatre domaines : un domaine VH et 3 à 4 domaines CH (allant de CH1 à CH3/CH4). La chaîne lourde est glycosylée. Il existe des liaisons par ponts disulfures entre les chaînes décrites précédemment (figure 02). Les ponts disulfures permettent le maintien de la structure tertiaire des anticorps.

La région variable de l'anticorps est constituée de la partie VL de la chaîne légère et de la partie VH de la chaîne lourde. Au sein de chaque partie variable, il existe des parties hypervariables appelées *complementary determining regions* (CDR). L'ensemble des zones hypervariables forment le paratope et est spécifique d'une

région de l'antigène que l'on appelle épitope. Comme on peut le voir sur la *Figure 02*, chaque anticorps possède 2 paratopes identiques.

La région constante de l'anticorps est constituée de la partie CL de la chaîne légère et CH1/CH2/CH3 (potentiellement CH4) de la chaîne lourde. Cette région de l'anticorps, dénommée Fc, permet d'activer le système immunitaire via des récepteurs au fragments Fc (FcR) présents sur les cellules de l'immunité, comme les macrophages par exemple. Cette partie constante de l'anticorps peut également fixer et stimuler les molécules effectrices du complément, induire la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), permettre le passage transmembranaire des anticorps et faciliter la phagocytose du complexe antigène-anticorps (opsonisation).

On accorde donc plusieurs rôles aux anticorps :

- **La neutralisation :**

Les anticorps permettent la neutralisation de bactéries, virus, parasites, toxines afin de permettre leur élimination.

- **L'activation du complément :**

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques qui agit par cascade d'activation pour former le complexe d'attaque membranaire (CAM). Ce complexe possède ensuite une action cytolytique sur la cellule infectée. L'activation de ce complément se fait via le fragment Fc des anticorps.

- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :**

L'interaction antigène-anticorps permet à la partie Fc de se fixer aux récepteurs Fc γ RIII des cellules effectrices (les cellules NK), ce qui provoque la libération de granzymes. Les granzymes sont des protéases qui dégradent les cellules de l'organisme. On a par exemple les sérine-protéases inducteur d'apoptose, les perforines. Tout ceci permet de provoquer la lyse de la cellule.

2. Les classes et sous-classes d'anticorps

Il existe cinq classes d'immunoglobulines, également appelé isotype : les IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. On verra par la suite qu'il existe également des sous-classes d'immunoglobuline. Ces différents isotopes sont codés par des gènes différents et sont déterminés par la nature de leur chaîne lourde.

IgG

Les IgG sont les immunoglobulines présentes majoritairement dans le sang à 75%, en quantité de 8 à 18 g/l dans le sérum. Elles ont une demi-vie relativement longue (21 jours) et se trouvent sous forme de monomère. Elles constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire. Leur fonction essentielle est la neutralisation des toxines bactériennes et des virus. Elles possèdent également d'autres fonctions comme l'activation du complément, opsonisation etc..

Il existe quatre sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Ces sous classes varient en fonction de la structure du fragment Fc qui peut être plus ou moins long en fonction de la sous classe. Elles diffèrent les unes des autres par plusieurs caractéristiques différentes :

- Leur concentration dans le sérum varie : les IgG1 sont les plus présentes dans le sérum, suivies par les IgG2 puis IgG3. Les IgG4 sont les moins présentes dans le sérum.
- Le nombre de ponts disulfures qui lient la chaîne légère à chaîne lourde, située entre la région variable et constante, varie en fonction de la sous classe d'IgG
- Leur fonction : certaines sous-classes auront une plus forte capacité à activer le complément, c'est le cas des IgG3 par exemple.

La mesure des sous-classes d'IgG peut être utile dans le diagnostic et le suivi de certaines maladies. Par exemple, une augmentation de la concentration d'IgG3 peut être un indicateur d'une infection récente ou d'une inflammation, tandis qu'une diminution de la concentration d'IgG2 peut être associée à une immunodéficience.

IgM

Les IgM sont majoritairement produits lors de la réponse primaire anti-infectieuse par les lymphocytes B et représentent environ 10% des IG sériques globales, soit 1 à 2 g/l. Elle est donc la deuxième immunoglobuline la plus présente dans le sérum. Cette immunoglobuline est la première produite par le fœtus et également la première produite par les lymphocytes B "naïfs".

Concernant sa structure, elle possède une structure monomérique sur les lymphocytes B, et, à maturité, elle présente une structure pentamérique au niveau du sérum. Les IgM possèdent un domaine constant CH4 supplémentaire sur sa chaîne lourde. La forme pentamérique est constituée de 5 monomères d'IgM (Figure 03). Les parties constantes de chaque monomère sont orientées vers le centre de la structure. Les monomères sont reliés les uns avec les autres par une chaîne polypeptidique et des ponts disulfures.

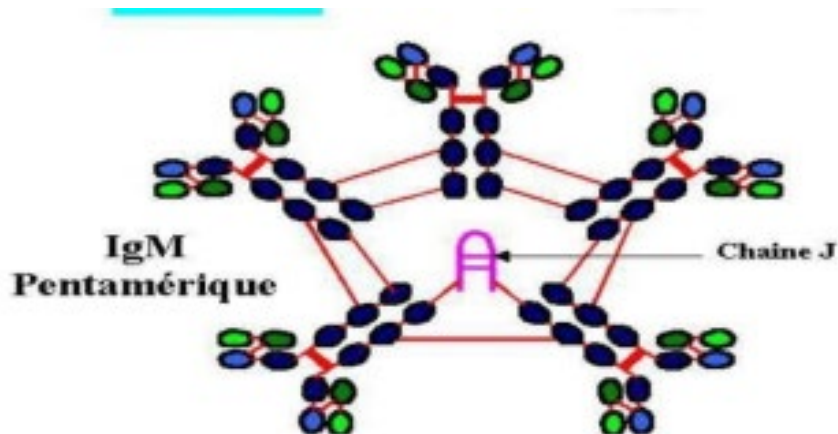


Figure 03 : structure d'un IgM sérique pentamérique (source : Faculté de médecine de Cochin – Pr B.Weill - Chapitre 10 STRUCTURE ET FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES)

IgA

Cet isotype est majoritairement dans les muqueuses et sécrétions (salive, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et uro-génitales). Elles sont présentes dans le sérum à hauteur de 15 à 20% soit 3,5 à 4,5 g/l.

Elles existent sous forme monomérique mais sont également retrouvées dans les sécrétions sous forme dimérique (Figure 04). Les monomères sont associés en dimère par la chaîne polypeptidique J mais également lors de la sécrétion par une pièce sécrétoire qui facilite le transport des IgA et empêche sa dégradation.

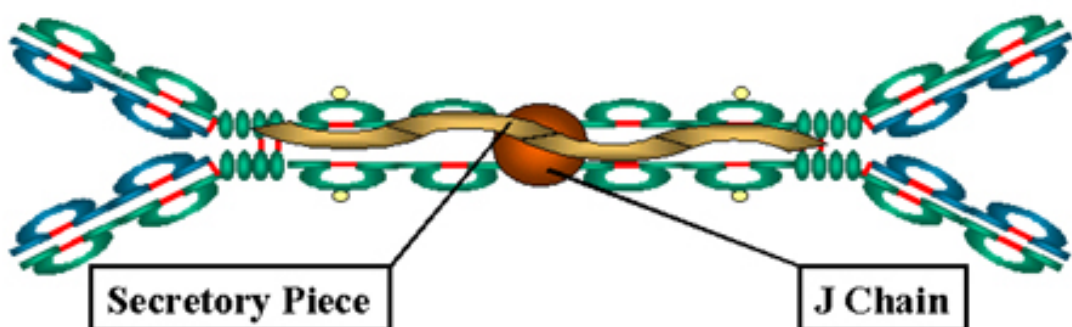


Figure 04 : structure d'un IgA dimérique (source : Faculté de médecine de Cochin – Pr B.Weill - Chapitre 10 STRUCTURE ET FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES)

Sa fonction principale est l'immunité des muqueuses par agglutination et neutralisation des bactéries et virus à ce niveau afin d'empêcher leur entrée dans l'organisme.

De plus, étant donné que cette Ig est présente dans les sécrétions et donc dans le lait maternel, cet isotype joue un rôle important dans la protection du nouveau-né.

IgD

Elle représente moins de 1% des IG plasmatiques soit 0.03 g/l. Elle se retrouve sous forme monomérique avec 3 domaines constant CH. Cet isotype est présent à la surface des lymphocytes B circulants. Leur fonction n'est pas connue précisément, mais du fait de leur localisation, on pense qu'elles permettent la maturation des lymphocytes B.

IgE

On la retrouve sous forme de trace dans le sang car elle est majoritairement présente à la surface des mastocytes et basophiles combinés au récepteur $Fc\epsilon R1$ qui est un récepteur avec une affinité forte à ces IgE. Elle existe sous forme de monomère et possède un domaine constant supplémentaire (CH4).

Étant donné sa liaison aux mastocytes et aux basophiles, cet isotype possède un rôle dans l'immunité antiparasitaire et l'immunité hypersensibilité immédiate. Les allergènes se lient au IgE de surface, ce qui induit le relâchement de divers médiateurs pharmacologiques responsables des symptômes de l'allergie.

3. l'interaction Antigène-Anticorps

Comme vu précédemment, cette interaction entre l'anticorps et l'antigène se fait grâce au paratope de l'anticorps et à l'épitope de l'antigène. Comme toutes liaisons, elle nécessite certaines interactions. Cette réaction est classifiée d'exothermique, spécifique et réversible. Ce sont des liaisons physico-chimiques non covalentes de faible énergie qui assureront la liaison.

Les liaisons physico-chimiques sont :

- Forces de van der Waals qui sont les liaisons les plus faibles
- Forces électrostatiques qui sont des liaisons ioniques
- Liaison hydrogène qui sont de liaisons faibles entre atomes électropositifs et électronégatifs
- Liaisons hydrophobes qui sont des liaisons faibles entre groupements polaires ou hydrophobes

La liaison physico-chimique, et donc l'affinité de l'anticorps pour son antigène, est considérée comme élevée car, même si les énergies des différentes liaisons citées ci-dessus sont faibles, l'addition de ces nombreuses liaisons permet une liaison non covalente relativement forte.

II. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont un outil thérapeutique largement utilisé à présent, afin de les analyser nous présenterons quelques généralités, avec la définition et l'historique de ces anticorps monoclonaux (**A**), puis nous énumérerons les différents types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques (**B**).

A. La définition et l'historique des anticorps monoclonaux

L'histoire des premiers anticorps monoclonaux remonte en 1975, lorsque Georges Kohler et César Milstein mettent au point la technique des hybridomes qui utilisent des cellules immunitaires fusionnées. Il devient alors possible de produire *in vitro* des anticorps murins de spécificité unique en quantité quasi illimitée. Les premiers anticorps monoclonaux développés sont donc entièrement murins.

Depuis lors, les anticorps monoclonaux ont été largement utilisés en médecine pour le diagnostic et le traitement de maladies. Ils ont également été utilisés dans des applications industrielles telles que la production d'enzymes, la détection de contaminants et la purification de protéines.

Les anticorps monoclonaux sont issus d'un seul et même clone de lymphocyte B isolé. On parle d'une réponse monoclonale, c'est-à-dire de la production par le clone de lymphocyte B d'un seul type d'anticorps. Etant donné que le lymphocyte B isolé et stimulé a été sensibilisé par un seul antigène, les anticorps monoclonaux sont dirigés contre un seul épitope spécifique.

Les IgG sont le seul isotype utilisé en thérapeutique.

B. Les types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques

Il existe plusieurs types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques (Figure 05):

- Les anticorps monoclonaux murins (**1**)
- Les anticorps monoclonaux chimériques (**2**)
- Les anticorps monoclonaux humanisés (**3**)
- Les anticorps monoclonaux humains (**4**)

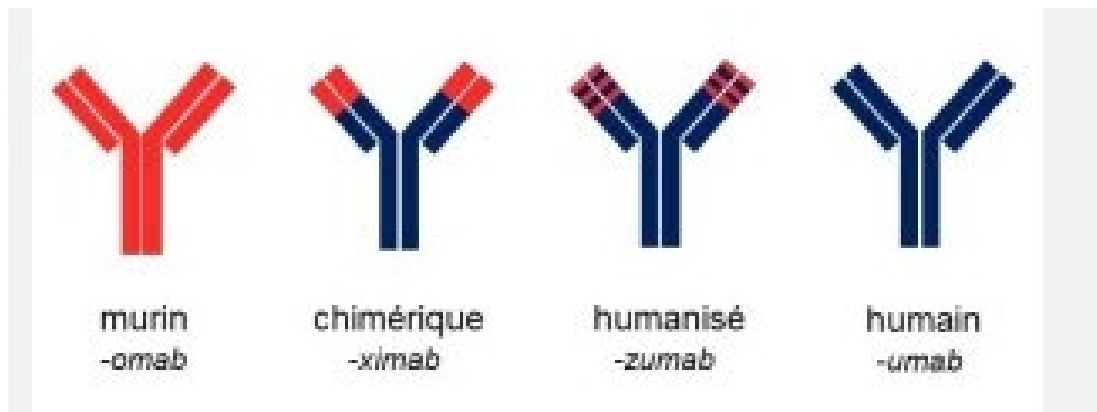


Figure 05 : représentation schématique des différents types anticorps monoclonaux (source : Université de Lille – Acthera – Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique 2023 – https://acthera.univ-lille.fr/co/module_actera.html)

1. Les anticorps monoclonaux murins

Comme indiqué dans leur nom, ce sont des AcM produits chez la souris. Ils sont les anticorps monoclonaux de première génération et ont comme suffixe *-omab*.

Pour produire ces AcM murins, il a fallu dans un premier temps réaliser l'immunisation du lymphocyte B par immunisation de l'animal directement en lui injectant l'antigène souhaité. Les lymphocytes B capables de produire des AcM dirigés contre un épitope spécifique ne sont pas capables de se multiplier *in vitro*. Par conséquent, il a fallu fusionner ces lymphocytes B avec des cellules de myélome capable de se multiplier rapidement et indéfiniment *in vitro* dans un milieu de culture spécifique. Enfin, le screening a permis de récupérer les hybridomes capables de produire les AcM.

Malheureusement, ces anticorps induisent beaucoup d'effets indésirables. Ils possèdent une faible capacité effectrice cellulaire et du complément. De plus, ces AcM provoquent une forte immunogénicité : c'est-à-dire la production d'anticorps anti-Ac murin, appelés HAMA (*human anti-mouse antibodies*). Ce phénomène a pour conséquence d'induire une demi-vie courte de ces AcM murins dans le sang.

Cette forte immunogénicité a poussé à développer de nouveau AcM, le but étant de créer des AcM capable de reconnaître un antigène spécifique sans provoquer de réaction immunitaire avec production d'anticorps anti-AcM.

2. Les anticorps chimériques

Suite aux problématiques immunologiques rencontrées avec les AcM de première génération, il a fallu humaniser ces AcM. Tout d'abord, les premières tentatives furent d'humaniser les AcM murins. On parle d'anticorps monoclonaux chimériques. Le suffixe utilisé pour ces anticorps est *-ximab*.

Ces AcM sont humains à 75%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères d'un anticorps humain sont greffées à la partie variable des chaînes lourdes et légères d'un anticorps murin, comme indiqué sur la Figure 05. Pour synthétiser ce type d'AcM, il a fallu utiliser la technique de l'ADN recombinant. Cette combinaison permet une diminution importante de la réponse immunitaire dirigée contre les AcM murins.

3. Les anticorps humanisés

Toujours dans la problématique de synthétiser un AcM induisant le moins d'immunogénicité tout en gardant une affinité et une spécificité élevée pour l'antigène cible, il a fallu continuer de développer des AcM de plus en plus proches de la chaîne polypeptidique des anticorps humains. Furent alors développés des AcM dit humanisés. Ces AcM sont humains à 90%, avec moins de 10% des séquences peptidiques d'origine murine.

Ces AcM humanisés ont le CDR qui correspond à la partie hypervariable d'un Ac murins greffée à un Ac humain. Ceci permet de garder une affinité et une spécificité fortes à l'antigène cible car la partie CDR contient la majorité des AA constituant le paratope.

Ces AcM sont mieux tolérés par le système immunitaire car ils ressemblent beaucoup plus à du soi. Ils ont une demi-vie longue dans l'organisme.

Cependant, leur efficacité reste moindre contrairement à celle des Ac Murins. En effet, les zones adjacentes de la partie CDR participent elles aussi à la liaison à l'antigène. On parle de régions charpentes ou régions framework, qui sont nécessaires pour pouvoir prétendre à une forte affinité et spécificité à l'antigène cible.

4. Les anticorps humains

Pour finir cet objectif d'humanisation complète des anticorps, les AcM humains furent synthétisés. L'une des techniques utilisées pour la production de ces AcM humains est la technique du Xenomouse. Il s'agit d'une souris transgénique qui possède les gènes codant les immunoglobulines humaines. Ces anticorps ont pour suffixe -umab.

Ils ont pour avantage de n'induire aucune immunogénicité car ils sont 100% humains. Ils sont plus spécifiques et ont une meilleure affinité avec les antigènes cibles, ils ont donc une efficacité plus élevée à dose réduite.

III. La maladie auto-immune : la dermatite atopique.

La dermatite atopique, plus largement connue sous le nom d'eczéma atopique, est une maladie inflammatoire cutanée chronique. Pour décrire la dermatite atopique,

nous développerons notre argumentation en définissant cette pathologie (**A**), nous verrons par la suite le mécanisme physiopathologique (**B**) ainsi que les aspects cliniques de celle-ci (**C**) pour finir par énumérer les traitements disponibles actuellement (**D**).

A. Définition

Comme énoncé précédemment, la dermatite atopique, plus largement connue sous le nom d'eczéma atopique, est une maladie inflammatoire cutanée chronique. Elle est caractérisée par l'apparition au niveau de la peau de zone rouge, de démangeaisons et de zones de sécheresse. Cette pathologie est non contagieuse, c'est une anomalie immunologique caractérisée par une section élevée des anticorps IgE. Elle est principalement induite par des facteurs génétiques et environnementaux. Elle est considérée comme une rupture de la tolérance immunitaire aux antigènes de l'environnement.

Elle touche un tiers de la population générale, et possède une prévalence plus forte dans les pays industrialisés.

Comme son nom l'indique, c'est une maladie atopique. Elle survient donc sur un terrain polygénique héréditaire favorable au développement de maladies dites atopiques, comme par exemple l'allergie aux allergènes environnementaux (acariens, pollens..) ou encore l'asthme. Cependant, la raison précise qui provoque la DA n'est pas connue.

L'atopie est une prédisposition héréditaire du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité à l'immunoglobuline E (IgE) dirigées contre des antigènes environnementaux ou alimentaires.

Le terrain génétique signifie qu'il y a souvent dans la famille proche des patients atteints, des personnes atopiques : un parent, frère ou sœur lui-même atteint d'une maladie atopique. Dans 50 à 70% des cas, les patients atteints de dermatite atopique ont un parent au premier degré atteint d'une maladie atopique

Les maladies dites atopiques peuvent survenir à différents âges de la vie, et les organes ciblés ne seront pas les mêmes en fonction de l'âge.

La dermatite atopique touche majoritairement l'enfant, voire le nourrisson. Elle évolue par poussées au fur et à mesure de l'enfance et de l'adolescence et finit par disparaître au début de l'âge adulte. Dans quelques rares cas, elle peut persister à l'âge adulte.

B. Le mécanisme physiopathologique

La DA est une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes environnementaux, c'est-à-dire qu'elle est due à l'activation de lymphocyte T CD4+ spécifique d'un antigène.

Il y a donc trois étapes dans le schéma physiopathologie de la DA :

- La phase de sensibilisation
- La phase de déclenchement des lésions d'eczéma
- La phase de résolution des lésions

La **phase de sensibilisation** est cliniquement muette, c'est-à-dire qu'elle n'est pas visible et n'engendre aucun trouble cutané. Elle a pour conséquence la formation de lymphocytes T spécifiques qui se retrouvent au niveau cutané.

Cette phase a lieu majoritairement pendant l'enfance. Les allergènes environnementaux pénètrent au niveau cutané ou au niveau des muqueuses et engendrent une réaction immunitaire.

Quelle que soit la voie de pénétration, les allergènes environnementaux sont pris en charge par les cellules dendritiques des épithéliums cutanés ou muqueux. Ces cellules dendritiques joueront ensuite leurs rôles et migreront jusqu'au niveau des ganglions lymphatiques où elles pourront présenter les peptides digérés de l'allergène environnementale au lymphocyte T. Comme vu précédemment, cette présentation permet alors l'activation de LT spécifiques effecteurs et mémoires. Ceux-ci finiront par se retrouver au niveau des muqueuses et de la peau, ce qui engendrera alors une réaction immunitaire.

Ici, les IgE jouent également un rôle important pendant cette phase car on sait qu'ils sont présents à la surface des mastocytes.

Ensuite, la **phase de déclenchement** des lésions d'eczéma est la phase cliniquement visible cette fois.

Etant donné que la peau du patient est atteinte de trouble de la barrière cutanée, l'allergène pourra facilement passer cette barrière. En effet, la peau est dépourvue de film hydrolipidique qui est naturellement protecteur, ceci permet donc le passage des molécules allergisantes dans l'épiderme.

L'allergène est alors pris en charge au niveau cutané ou muqueux par les cellules dendritiques. Ces cellules dendritiques migrent pour ensuite présenter l'antigène au lymphocyte T qui ont déjà été sensibilisés. Il y a également au niveau cutané ou muqueux certains LT déjà sensibilisés.

Les LT sont majoritairement des LT de type 2 (th2). Ce type de LT est capable de produire un certain type de cytokines, appelés les interleukines. Ces LT de type 2 sont capables de produire de l'IL-4 et IL-5 responsables de l'hyper-IgE.

En effet le principal rôle de l'IL-4 est de favoriser la commutation isotypique des IgG vers les IgE. La production de l'IL-5 est responsable du recrutement des éosinophiles.

Pour finir, la dernière étape est la **phase de résolution** des lésions qui est encore mal connue. Elle est caractérisée par la diminution des effets des lésions au niveau du derme.

C. Les aspects cliniques

La dermatite atopique se caractérise par un certain nombre de symptômes **(1)** très spécifique qui ne se développent que sur certaines zones du corps du patient que nous détaillerons ci-dessous **(2)**. Ensuite, nous exposerons l'évolution et les complications de la dermatite atopique **(3)**.

1. Les symptômes

La DA est cliniquement très caractéristique. Les symptômes sont :

Le prurit : chez le nourrisson, il se caractérise par des troubles du sommeil et des agitations. Tandis que chez l'enfant ou l'adolescent, on aura un grattage intense de la zone cible provoquant alors des lésions cutanées. Ce symptôme est le plus contraignant dans la qualité de vie du patient.

Les lésions cutanées : La DA engendre également des lésions cutanées très visibles et très caractéristique de celles-ci : il retrouvera donc des rougeurs au niveau de la zone d'eczéma, des peaux rugueuses et œdématisées avec présence de vésicules qui se rompent et donnent des suintements, des croûtes se forment par la suite.



Figure 06 : Illustration de lésions cutanée (source : François Launay, Jean-François Stalder, Séverine Derbre, La dermatite atopique : quelques généralités)

Les sécheresses cutanées en dehors des zones dermatites : Les périodes de poussées décrites ci-dessus sont entrecoupées de périodes de rémission, sans eczéma, de durée variable.

2. Les zones impactées

En fonction de l'âge du patient atteint de DA, les zones impactées ne sont pas les mêmes.

Chez le nourrisson de moins d'un an, la dermatite atopique est symétrique et est présente sur les parties convexes du visage comme le front, le menton, les joues mais aussi sur les membres.

Chez les nourrissons entre 1 an et deux ans, la dermatite atopique est présente majoritairement sur la tête, le cou, les membres et les plis de flexion. La peau devient de plus en plus sèche à cette période.

Chez l'enfant de plus de deux ans, le visage est moins souvent atteint et les lésions de dermatite atopique sont plus souvent présentes au niveau des plis de flexion comme les coudes, les genoux, le cou etc...

Les lésions ont un aspect épais et blanchâtre et provoquent un prurit intense.



Figure 07: exemple de lésions cutané au niveau des plis de flexion (genoux) (source : dermocorticoides et dermatite atopique : ne pas en avoir peur - [http :www.legeneraliste.fr](http://www.legeneraliste.fr))

Enfin, chez l'adolescent et l'adulte, il y a souvent une recrudescence de cette pathologie à l'adolescence liée notamment aux caractéristiques spécifiques de cette période, comme le stress.

3. L'évolution et les complications

La dermatite atopique apparaît habituellement chez le nourrisson dans les premiers mois. Elle évolue par poussées et phases d'accalmie. Dans la majorité des cas, l'eczéma s'améliore et disparaît progressivement durant l'enfance.

Cependant, une recrudescence de celle-ci peut apparaître pendant l'adolescence. On verra donc apparaître des lésions prédominantes au niveau des plis du coude ou à l'arrière des genoux. Encore une fois, arrivées à l'âge adulte, les lésions de dermatite atopique finissent par disparaître.

Dans quelques rares cas, cette pathologie peut persister à l'âge adulte.

Les complications de la dermatite atopique sont assez handicapantes pour la vie du patient. Elles se manifestent par des lésions chroniques dues aux grattages. On observe alors un épaississement de la peau (lichénification) avec des vésicules voir des lésions ulcérées. La peau prend alors un aspect écorché, voir croûteux.

Du fait du grattage intensif, le patient peut être atteint d'une infection bactérienne cutanée au niveau des lésions d'eczéma. C'est une infection au staphylocoque qui

peut être responsable d'un impétigo. Enfin, on peut également avoir une infection virale due au virus de l'herpès.

De manière générale, une aggravation de l'état des lésions et du patient doit amener celui-ci à consulter en urgence.

D. Les traitements

Les pathologies atopiques comme la DA ou l'asthme posent aujourd'hui de réels problèmes de santé publique pour les pays industrialisés.

En effet, ces pathologies génèrent des coûts importants de prise en charge des patients tout au long de la pathologie.

Actuellement, il existe de nombreuses thérapies pour traiter la DA. Etant donné que cette pathologie est cliniquement très visible, il existe un certain nombre de soins locaux et symptomatiques que nous développerons ci-après (1), mais aussi des traitements médicamenteux de fond (2) qui permettent de traiter la maladie en elle-même.

1. Les soins locaux de la Dermatite Atopique

Dans un premier temps, on aura recours aux traitements symptomatiques majoritairement, qui ont deux buts principalement : lutter contre l'inflammation et corriger la sécheresse cutanée.

On aura largement recours aux corticothérapies locales, appelées **dermocorticoïdes**, qui sont le traitement topique de première intention de la DA qui permettent de réduire l'inflammation et le prurit. Différents dermocorticoïdes existent, en fonction de la zone à traiter, du type d'eczéma et de la sensibilité du patient.

Les dermocorticoïdes sont donc classés en fonction de leur intensité. Il existe quatre classes de dermocorticoïdes :

- Classe 1
 - Ce sont les moins puissants, avec une faible absorption systémique.
 - On a par exemple hydrocortisone et l'acétate d'hydrocortisone.

- Classe 2
 - Ils sont modérément puissants, avec une absorption systémique modérée.
 - On a par exemple le fluocinonide et la désoximétasone.

- Classe 3
 - Ils sont considérés comme puissants, avec une absorption systémique élevée.
 - On a par exemple la triamcinolone et la bétaméthasone.

- Classe 4
 - Ce sont les plus puissants des dermocorticoïdes, avec une absorption systémique très élevée.
 - On a par exemple le clobétasol et la diflorasone.

Ensuite, en deuxième intention, on peut parfois avoir recours à l'**immunosuppresseur en application locale**, lorsque le patient ne répond pas bien au dermocorticoïde de première intention.

On a par exemple l'inhibiteur de la calcineurine comme le tacrolimus topique, qui possède une AMM chez l'enfant pour le traitement de l'eczéma modérée à grave résistant aux corticothérapies locales, ou lorsque les dermocorticoïdes sont contre-indiqués, comme sur le visage.

Il agit en inhibant la production de cytokines inflammatoires. Le monohydrate de tacrolimus existe en deux concentrations le protopic 0,03 et protopic 0,1%.

Enfin, la xérose doit être corrigée par une bonne hydratation de la peau du patient. L'utilisation régulière d'**émollients** et de crème hydratante permet d'améliorer la sécheresse cutanée.

Les émollients contenant du glycérol, de la vaseline et de la paraffine liquide possèdent une AMM dans le traitement de la dermatite atopique. C'est le cas par exemple de *Dexeryl*.

On demandera également au patient ou à son entourage d'éviter les substances favorisant l'apparition de DA comme certains aliments, savon, détergents, certains textiles.

2. Les traitements médicamenteux de fond de la dermatite atopique

Il existe plusieurs indicateurs qui permettent d'évaluer le niveau de sévérité de la dermatite atopique.

Le EASI : *Eczema Area and Severitiy Index* est un système validé d'évaluation de la dermatite atopique et de ses signes physiques.

Le SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) est également un outil clinique qui permet d'évaluer la sévérité de la DA chez le patient. Ce score fut développé par l'*European Task Force on Atopic Dermatitis*. Ce score permet également d'évaluer l'efficacité d'un traitement en comparant avant et après utilisation du traitement.

Le SCORAD se base sur plusieurs critères :

- **La zone** : comme décrit précédemment, la DA se développe en fonction de l'âge sur différentes zones, certaines zones sont plus touchées que d'autres. Avec le SCORAD, on détermine la portion d'une zone et à quelle point cette zone est impactée.
- **L'intensité** : après sélection de la zone, il est nécessaire de définir l'intensité de la zone impactée.
- **Les signes subjectifs** : ces signes sont les démangeaisons et l'insomnie, ils sont importants car ils caractérisent la qualité de vie du patient.

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name

Date of Birth: DD/MM/YY

Date of Visit:

INSTITUTION

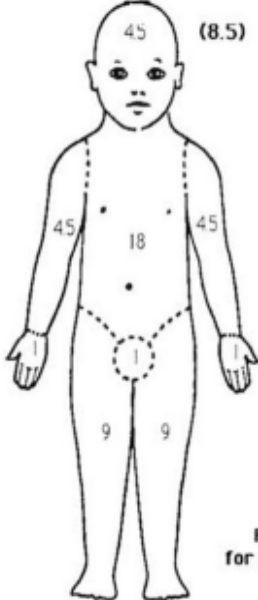
PHYSICIAN

Topical Steroid used:

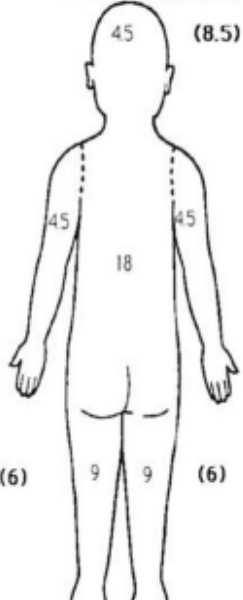
Potency(brand name)

Amount / Month (6)

Number of flares / Month



(8.5)



(8.5)

Figures in parenthesis
for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	<input type="text"/>
Edema/Papulation	<input type="text"/>
Oozing/crust	<input type="text"/>
Excoration	<input type="text"/>
Lichenification	<input type="text"/>
Dryness *	<input type="text"/>

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)

0= absence
1= mild
2= moderate
3= severe

* Dryness is evaluated
on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS

SCORAD $A/5+7B/2+C$

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0to10) 0 10

SLEEP LOSS (0to10) 0 10

TREATMENT:

REMARKS:

Figure 08: Détermination du score SCORAD (source: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology.)

Les différentes classes de traitements de fond indiqués dans la dermatite atopique, sont :

- Les immunosuppresseurs
- Les inhibiteurs des janus kinases
- Les inhibiteurs des interleukines : dans la cadre de l'analyse de la thématique de la thèse, nous nous focaliserons sur Dupilumab, son mode d'action, ses indications, sa posologie ainsi que son mode d'administration.

La ciclosporine et les autres immunosuppresseurs

La ciclosporine, également appelée ciclosporine A, possède une AMM dans la forme sévère de la DA de l'adulte en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques. C'est un traitement par voie orale.

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine. C'est un polypeptide qui permet l'inhibition des réactions immunitaires à médiation cellulaire et de la production et libération de lymphokines comme l'IL-2.

En bloquant la calcineurine, la ciclosporine permet donc d'inhiber la synthèse de l'interleukine inhibant par la suite l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Dans le cadre de la DA, la posologie indiquée est la suivante :

- Dose initiale :
 - 2,5 mg/kg/jour
 - 5 mg/kg/jour pour les formes particulièrement sévères
- Dose d'entretien :
 - 2,5 à 5 mg/kg/jour
- Dose maximale :
 - 5 mg/kg/jour

Le traitement doit être interrompu en cas de non-réponse après 2 mois à 5 mg/kg/jour.

Il existe d'autres immunosuppresseurs. Cependant, ceux-ci ne possèdent pas d'AMM dans la DA et leur utilisation n'est donc pas prouvée scientifiquement. On a par exemple le méthotrexate ou l'azathioprine.

Les inhibiteurs des janus kinases

Les inhibiteurs des Janus Kinases (JAK) font également partie du traitement de la DA modérée à sévère. On a par exemple l'abrocinitib qui est indiqué dans ce cadre-là.

Les JAK sont des enzymes appelées kinases liées à des récepteurs transmembranaires, majoritairement des récepteurs à cytokines, qui participent à la voie de signalisation intracellulaire.

Une fois la cytokine liée au récepteur, l'enzyme JAK sera activée, ce qui active ensuite un facteur de transcription qui va ensuite activer les gènes spécifiques associés à la cytokine de départ.

Les inhibiteurs JAK permettent donc d'inhiber l'action d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires comme IL6, IL12, IL15, IL21 et IL23.

Dans le cadre de la DA, l'abrocinitib a une dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour.

Cependant, pour les patients âgés de plus de 65 ans, une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée.

Au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité de la réponse au traitement.

En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée. La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

Les inhibiteurs d'interleukines : dupilumab

Mécanisme d'action

Dupilumab, de son nom commercial Dupixent, est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain d'isotype IgG4. C'est un antagoniste de la sous-unité alpha des récepteurs de type I (IL-4R α / γ c), chaîne commune au récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13. Cet AcM inhibe donc la signalisation de ces deux cytokines.

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines pro-inflammatoires intervenant dans la réponse inflammatoire de type 2 et jouant un rôle important dans la réponse allergique inflammatoire. Ces cytokines sont produites par un grand nombre de cellules de

l'immunité comme les lymphocytes T CD4. Le blocage de ces deux cytokines permet de diminuer la réponse type Th2

L'IL-4 favorise la différenciation des lymphocytes T CD4 Th0 en lymphocytes Th2 et la commutation des IgG1 et IgE. Ces cytokines favorisent également la phagocytose des macrophages. L'IL-13 favorise la production mucus par l'épithélium des voies respiratoires dans l'asthme, d'où l'indication du Dupilumab dans l'asthme.

Cliniquement parlant, Dupilumab permet une diminution des lésions cutanées, une diminution du prurit, une diminution des biomarqueurs immunologiques d'inflammation de type TH2, ainsi qu'une diminution totale des IgE sériques.

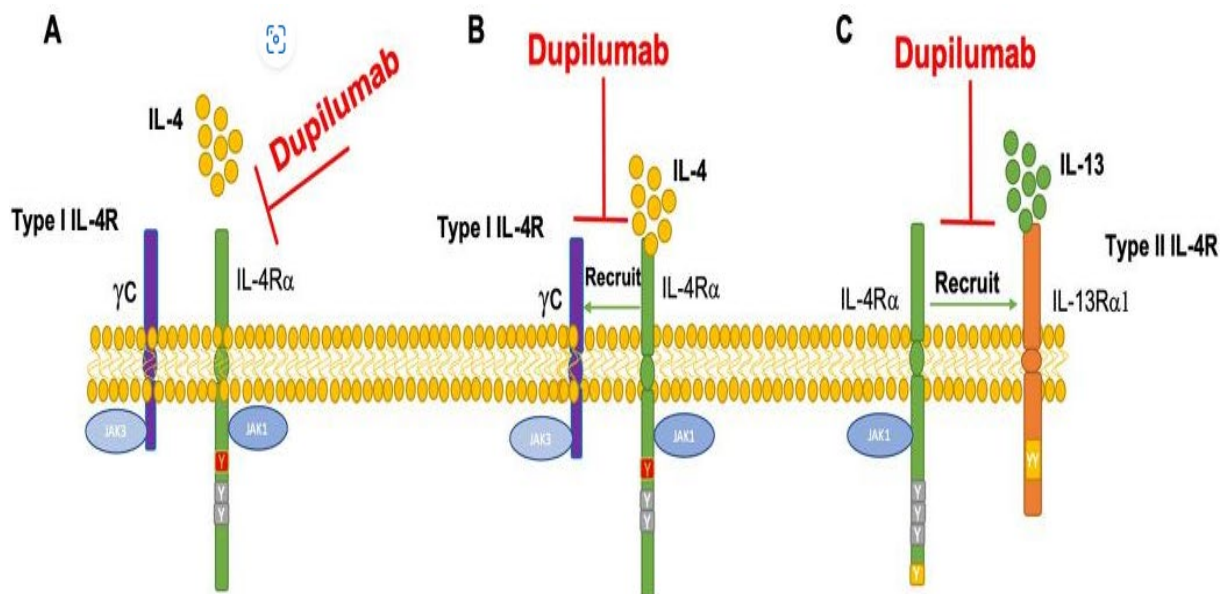


Figure 09 : Mécanisme d'action de Dupilumab (source : Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2020 Jan;50(1):5-14. DOI: 10.1111/cea.13491. PMID: 31505066; PMCID: PMC6930967)

Dupilumab est produit par des cellules ovariennes de hamster chinois, via la technologie de l'ADN recombinant.

Indication

Dupilumab est indiqué et approuvé aujourd'hui par l'EMA et la FDA dans l'asthme, la polyposse naso-sinusienne (PNS), le prurigo nodulaire, l'œsophagite à éosinophiles et enfin dans la dermatite atopique.

Dans la dermatite atopique de l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, Dupilumab est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Chez l'enfant de 6 mois à 11 ans, dupilumab est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant qui nécessite un traitement systémique.

Posologie et mode d'administration

Dupilumab est commercialisé sous forme de solution injectable en seringue ou stylo prérempli de 300 mg. La présentation en stylo prérempli est destinée uniquement aux adolescents de plus de 12 ans et aux adultes. Il est administré par voie sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

Dans la dermatite de l'adulte, le schéma posologique de Dupilumab est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines.

Pour l'adolescent âgé de 12ans à 17ans, le schéma posologique dépend du poids du patient.

Si le patient pèse moins de 60 kg dans ce cas, la dose initiale sera de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines.

Si le patient pèse plus de 60 kg, le schéma posologique sera identique à celui de l'adulte, c'est-à-dire une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

Ensuite, chez les enfants de 6 ans à 11 ans, le schéma posologique dépend également du poids du patient.

Si le patient pèse de 15 kg à 60 kg, la dose initiale sera de 300 mg au jour 1 puis une deuxième dose de 300 mg sera administrée 15 jours plus tard. Ces deux doses sont ensuite suivies d'une dose de 300 mg administrée toutes les quatre semaines.

Si le patient pèse plus de 60 kg, on appliquera comme pour l'adolescent pesant plus de 60kg le même schéma posologique que celui de l'adulte.

Enfin, chez l'enfants de 6 mois à 5 ans, le schéma posologique dépend également du poids du patient.

Si le patient pèse de 5 kg à 15 kg, la dose initiale sera de 200 mg. Cette dose est ensuite suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les quatre semaines.

Si le patient pèse de 15 kg à 30 kg, la dose initiale sera de 300 mg. Cette dose est ensuite suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les quatre semaines.

L'interruption du traitement doit être envisagée chez le patient ne présentant pas d'amélioration de son état après l'utilisation de Dupilumab pendant 16 semaines de traitement.

Le médicament étant un produit particulier, il est régi par une réglementation stricte. Ici, nous allons voir plus en détails la procédure centralisée pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une AMM préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique (CSP).

L'article L.5121-8 du CSP prévoit que "toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une AMM délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une AMM délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé."

Cependant, le médicament est régi par des exigences réglementaires tout au long de sa vie, de la recherche en passant par les essais cliniques jusqu'à l'option d'une AMM, tout est encadré.

En Europe, il existe un système de réglementation pharmaceutique commun à tous les membres de l'Union Européenne régi par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) en partenariat avec la commission européenne.

La procédure centralisée est une procédure européenne qui a pour but d'octroyer aux industries pharmaceutiques une AMM. Cette procédure permet à l'industriel de demander l'AMM dans tous les pays de l'UE en même temps.

Le dossier est soumis et évalué par l'EMA sur les critères d'efficacité, de sécurité et de qualité du médicament. Si l'évaluation s'avère positive, la commission européenne octroie une AMM.

IV. Le dossier d'AMM

Une AMM est la condition permettant à un médicament d'être mise à la disposition du marché. L'AMM est ainsi une autorisation nationale ou communautaire par laquelle l'autorité compétente donne son autorisation pour l'exploitation d'un produit pharmaceutique. C'est la garantie que le médicament respecte bien les attentes en

termes de qualité, de sécurité et d'efficacité requises pour pouvoir être mis sur le marché dans des conditions d'utilisation bien précises et définies dans cette AMM.

L'évaluation se base sur l'apport bénéfique de l'effet thérapeutique du produit au regard des risques et effets indésirables pour la santé du patient : ceci est appelé la balance bénéfique/risque. Ce ratio doit être positif.

Cette évaluation est basée sur l'analyse du dossier de demande d'AMM et 3 critères essentielles :

- *La qualité* : le médicament se doit d'être un produit de qualité, notamment concernant l'origine et la nature des matières premières, le procédés de synthèses et de fabrication, les impuretés, la stabilité du produit fini etc..
- *L'efficacité* : ce critère est évalué sur la base des résultats des essais cliniques
- *La sécurité* : ce critère est évalué sur la base de données expérimentales des études pré-clinique (études de génotoxicité, de reprotoxicité etc..) et des données cliniques avec notamment la mise en évidence des effets indésirables.

Pour obtenir une AMM, il est nécessaire de déposer un dossier sous le format CTD « common technical document » qui contient les données de qualité, sécurité et efficacité du médicament obtenues lors d'essais précliniques et cliniques.

Aujourd'hui, la soumission de ce dossier est électronique : eCTD (electronic CTD). Cette version dématérialisée permet de créer un cycle de vie du dossier et de ses documents. Ce modèle permet de faciliter le traitement, le transfert et l'accès des données du cycle de vie du dossier.

Le dossier est soumis sous format eCTD. Par séquence, la première séquence étant le séquence 0000. Par la suite, les séquences soumises peuvent permettre d'ajouter un document en l'indiquant comme *NEW*, de remplacer un document en l'indiquant comme *Replace* ou encore de supprimer un document. La description du modèle eCTD est définie par la directive ICH M8.

Pour donner suite à une volonté d'harmoniser les procédures et la réglementation, ce dossier a été développé en Europe mais aussi aux Etats-Unis et au Japon. Bien que le contenu varie selon la réglementation de chaque pays - notamment le contenu du module 1 qui contient les informations administratives et donc les spécificités par région - le format reste sensiblement identique, ce qui facilite l'accès aux marchés mondiaux des produits.

Ce dossier contient 5 modules, dont le contenu sera détaillé ci-dessous :

- Le module 1 (a) : dossier administratif
- Le module 2 (b) : résumés de qualité, non cliniques et cliniques
- Le module 3 (c) : Qualité (informations chimiques pharmaceutiques et biologiques du médicament)
- Le module 4 (d) : rapports non cliniques
- Le module 5 (e) : rapport d'études cliniques

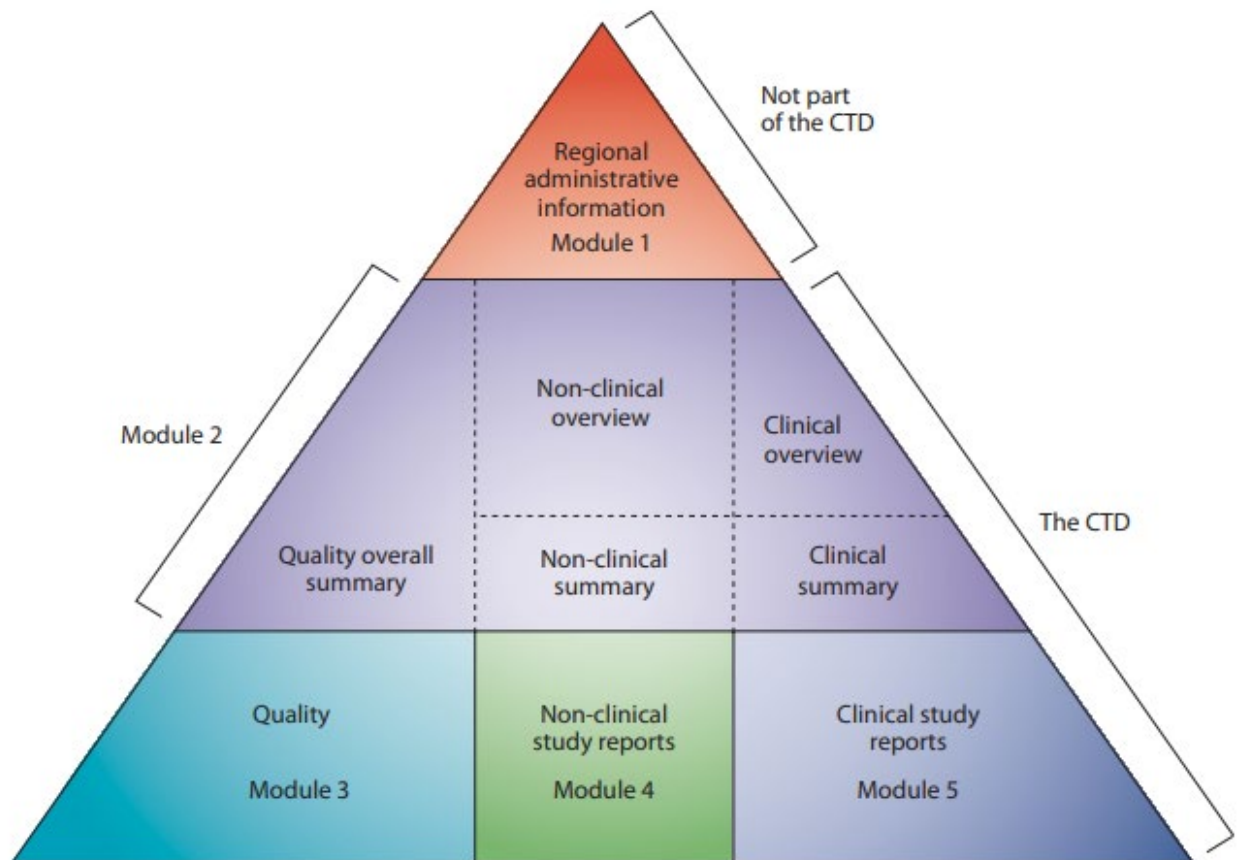


FIGURE 10 : Structure des modules du dossier d'enregistrement CTD (source : organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – www.ich.org)

a. Le module 1

Ce module regroupe principalement les données administratives nécessaires à la soumission d'un dossier d'AMM. Ce module ne fait pas partie du dossier CTD, car il peut être spécifique à chaque pays.

Il est constitué d'une lettre de demande qui introduit et reprend les principales caractéristiques de la demande d'AMM. La lettre de demande est rédigée en suivant

les prérequis de la guideline de l'EMA qui détaille les annexes à fournir ainsi que les spécificités du dossier.

Il est également constitué d'un formulaire de demande, qui est un formulaire interactif qui permet de fournir toutes les métadonnées en lien avec la soumission.

Ce module contient également l'information produit qui est le résumé des caractéristiques du produit (RCP ou encore Summary of Product characteristics SmPC), les textes de l'étiquetage ainsi que la notice utilisateur.

Le RCP contient toutes les informations relatives au produit. Le prescripteur et plus globalement tous les professionnels de santé pourront s'y référer dans l'exercice de leur profession.

La notice quant à elle résume les informations concernant le produit avec un vocabulaire plus adapté à la population générale et notamment au patient

Les mentions de l'étiquetage correspondent aux informations devant figurer sur les conditionnements du médicament.

Les informations sur les différents experts Qualité, non-clinique et clinique sont fournis dans ce module. Ce document permet d'identifier l'expert mais reprend également la qualification et l'expérience de celui-ci.

On y retrouve le parcours académique de l'expert, les expériences professionnelles, les formations, l'expérience professionnelle et enfin les publications et références de l'expert au cours de sa carrière.

Ce module reprend également quelques données et renseignements sur le système de pharmacovigilance, ainsi que le plan de gestion des risques.

Le plan de gestion des risques est exigé pour certains produits, comme les médicaments innovants, les médicaments biosimilaires et les médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi.

Ci-dessous on retrouve un résumé de l'arborescence du module 1 :

Numérotation de la section	Intitulé de la section
1.0	Lettre de couverture
1.1	Table des matières
1.2	Formulaire de demande

1.3	Information produit
1.3.1	RCP, étiquetages et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3.	Échantillons
1.3.4	RCP déjà approuvés dans les états membres
1.4	Information concernant les experts
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique
1.4.3	Clinique
1.5	Exigences spécifiques pour différents types de demandes
1.6	Evaluation du risque pour l'environnement
1.6.1.	Organisme non génétiquement modifié
1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	Information relative à l'exclusivité commerciale du médicament orphelin
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale
1.8	Informations relatives à la pharmacovigilance
1.8.1	Système de pharmacovigilance
1.8.2	Plan de gestion de risque
1.9	Informations relatives aux essais cliniques

b. Le module 2

Ce module fait partie de la structure CTD et a pour but de résumer les modules 3, 4, et 5. Il reprend les informations générales chimiques, pharmaceutiques, biologiques, non-cliniques et cliniques du médicament. Les informations et la structure de ce module sont décrites dans les lignes directrices ICH M4Q, M4S et M4E.

Ce module se présente de la forme suivante :

- Table des matières et introduction
- Résumé des données de qualités (Quality overall summary : QOS)
- Résumé des données non cliniques (Non clinical overview)
- Résumé des données cliniques (clinical overview)
- Résumé écrit et tabulaire des résultats non cliniques
- Résumé des résultats cliniques

Le QOS (quality overall summary) est un résumé plus ou moins détaillé du module 3. Ce QOS permet d'avoir une vue globale du contenu du module 3. Il présente les données qualité de la substance active et du produit fini. Comme pour le module 3, on aura deux sections distinctes pour la SA et le PF: la section 2.3.S correspond à la section de la SA et la section 2.3P correspond à la section du PF.

Le QOS fournit également un justificatif si les données de qualité ne respectent pas les directives.

Le Résumé des données non cliniques reprend les informations pré-cliniques du dossier, mais plus globalement elle permet de justifier la stratégie pré-clinique utilisée. Comme pour le QOS, un justificatif doit être fourni dans cette partie si les données non cliniques ne respectent pas les directives.

Le résumé des données cliniques reprend les informations cliniques du dossier, et donc plus globalement reprend la stratégie et le détail des différents essais cliniques réalisés pour évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. Il reprend les informations pharmacologiques, cliniques, d'efficacité et de sécurité du médicament.

Ci-dessous on retrouve un résumé de l'arborescence du module 2 :

Numérotation de la section	Intitulé de la section
2.1	Table des matières
2.2	Introduction
2.3	Résumé global de la qualité
2.3.S	Résumé de la substance active
2.3.P	Résumé de la drug product
2.3.A	Appendices
2.3.R	Information regional

2.4	Résumé global des données non-clinique
2.5	Résumé global des données clinique
2.5.1	Rationnel du développement du produit
2.5.2	Aperçu des données biopharmaceutiques
2.5.3	Aperçu des données pharmacologique
2.5.4	Aperçu des données d'efficacité
2.5.5	Résumé des données de sécurité
2.5.7	Références
2.5.6	Conclusion sur le rapport bénéfice/risque
2.6	Résumé non clinique
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie
2.6.2	Tableau récapitulatif de pharmacologie
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique
2.6.4	Tableau récapitulatif de pharmacocinétique
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie
2.6.6	Tableau récapitulatif de toxicologie
2.7	Résumé clinique
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Résumé des études de pharmacologie clinique
2.7.3	Résumé de l'efficacité clinique
2.7.4	Résumé de la sécurité clinique
2.7.5	Résumé des différentes études

c. Le module 3

Ce module 3 fait partie du dossier CTD, et reprend les données qualité du dossier. Ce module est aussi appelé CMC (chemistry – manufacturing – control).

Cette partie du CTD communique des informations sur les matières premières, le principe actif, les excipients et le produit fini. Les informations concernent notamment la fabrication, la stabilité, le contrôle, l'analyse, la validation, les articles de conditionnement (primaire, secondaire, tertiaire), le stockage du produit.

Il s'articule en deux sections : la section 3.2.S concernant les données de la substance active et la section 3.2.P concernant les données du produit fini.

Numérotation de la section	Intitulé de la section
3.1	Table des matières du module 3
3.2	Corps de données
3.2.S	Substance active
3.2.S.1	Informations générales
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	Fabrication
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	Caractérisation
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques

3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	Contrôle de la substance active
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	Normes ou substances de référence
3.2.S.6	Système de fermeture du conditionnement
3.2.S.7	Stabilité
3.2.P	Produit fini
3.2.P.1	Description et composition du produit fini
3.2.P.2	Développement pharmaceutique
3.2.P.3	Fabrication
3.2.P.3.1	Fabricant
3.2.P.3.2	Composition
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4	Contrôle des excipients
3.2.P.4.1	Spécification
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.4.4	Justifications des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale

3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	Contrôle du produit fini
3.2.P.5.1	Spécifications
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications
3.2.P.6	Normes ou substances des références
3.2.P.7	Système de fermeture du conditionnement
3.2.P.8	Stabilité
3.2.A	Annexes
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	Informations communautaires supplémentaires
3.3	Références bibliographiques

d. Le module 4

Le module 4 fait partie de la structure du CTD et contient les informations non cliniques du produit. Il récapitule donc les informations obtenues lors des essais pré-cliniques du médicament, c'est-à-dire chez l'animal ou sous forme d'essais *in vitro*, *in vivo*.

L'objectif ici est d'obtenir des données relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicité du produit.

Numérotation de la section	Intitulé de la section
4.1	Table des matières du module 4

4.2	Rapports d'études
4.2.1	Pharmacologie
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2	Pharmacodynamie secondaire
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques
4.2.2	Pharmacocinétique
4.2.2.1	Méthodes analytiques
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	Toxicité
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration réitérée
4.2.3.3	Génotoxicité
4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité de la reproduction et le développement
4.2.3.5	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité
4.3	Références bibliographiques

e. Le module 5

Le module 5 fait partie de la structure du CTD et contient toutes les informations cliniques obtenues lors des études cliniques (phase 1 à 3). Pour chaque étude, on réalise le CSR (clinical study report) qui est le rapport d'études cliniques reprenant les données de chacune de ces études.

Il contiendra aussi les données post-AMM, c'est-à-dire les données de pharmacovigilance recueillies après de la commercialisation du produit.

Numérotation de la section	Intitulé de la section
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableaux
5.3	Rapports d'études cliniques
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
5.3.4	Rapports d'études pharmacodynamique chez l'homme
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)
5.4	Références bibliographiques

V. La procédure centralisée

Il existe à l'heure actuelle, en Europe, plusieurs procédures pour obtenir une AMM.

Il y a au total 31 pays participant à l'Europe du médicament. Les 28 Etats membres de l'UE et les 3 Etats membres de l'EEE la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein.

Au préalable, rappelons qu'il existe différents types de procédures d'AMM.

- **Procédure nationale** :

C'est un moyen pour obtenir une AMM dans un seul pays. On soumet notre dossier de demande d'AMM à l'agence nationale du pays qui l'étudie et octroie l'AMM ou non.

- **Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)** :

Le but de cette procédure est la reconnaissance de l'évaluation du dossier d'AMM, réalisé par un Etat membre de référence (RMS : Reference Member State), par d'autres Etats membres. Les Etats membres reconnaissent l'évaluation que l'Etat membre de référence.

- **Procédure décentralisée (DCP)** :

Cette procédure possède des similitudes avec la procédure de reconnaissance mutuelle. Elle conduit à l'octroi en même temps d'une autorisation dans différents plusieurs Etats membres où elle a été sollicitée. Le dossier est soumis dans tous les Etats membres, dont un, le RMS, procèdera à l'évaluation, sur la base de laquelle les autres Etats membres pourront octroyer l'AMM.

- **Procédure centralisée** :

Cette procédure est définie par un champ d'application qui oblige les industriels développant certains produits à utiliser cette procédure. Cette procédure permet l'obtention d'une même AMM valable dans tous les Etats membres. Le dossier est évalué par l'EMA via le CHMP, et l'AMM octroyée par la Commission européenne.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons sur cette procédure centralisée. On présentera en premier lieu les généralités et le cadre réglementaire de la PC (**A**), suivi de son champ d'application (**B**). Enfin, nous détaillerons les principaux acteurs de celle-ci: l'EMA (**C**) et le comité CHMP (**D**).

Pour conclure, nous exposerons les différentes étapes de la PC (**E**).

A. Les généralités et le cadre réglementaire de la procédure centralisée

Cette procédure permet une évaluation unique. Le dépôt du dossier se fait auprès de l'autorité européenne *European Medicines Agency* (EMA). L'unicité de cette procédure se prolonge jusqu'à l'obtention de l'AMM puisque celle-ci est valable dans l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne.

On a un seul titulaire d'AMM, un seul nom de commercialisation et un support d'information produit (RCP, notice et étiquetage) commun. Il est tout de même possible pour les pays membres de prévoir quelques spécificités nationales. En effet la "blue box" est un cadre qui figure sur les conditionnements des spécialités pourvues d'une AMM européenne centralisée et qui permet d'intégrer à ce conditionnement des spécificités nationales comme le prix, le code CIP etc...

Cette procédure existe depuis le 1^{er} janvier 1995 et a pour cadre actuel le règlement européen n°726/2004/CE du 31 mars 2004 établissant la procédure communautaire pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

B. Les champs d'applications

Contrairement aux autres procédures, certains produits doivent obligatoirement passer par cette procédure et tombent dans son champ d'application obligatoire. Ceci a pour but de permettre à tous les habitants de l'union européenne d'avoir accès aux traitements innovants, sachant toutefois que l'existence d'une AMM centralisée et donc valable dans toute l'Europe, ne signifie pas en pratique que le titulaire va effectivement et nécessairement commercialiser son médicament dans tous les Etats membres. Les produits devant se soumettre à cette procédure sont les suivants :

- Produits issus des biotechnologies (anticorps monoclonaux, biosimilaires, produits de thérapies géniques ...)
- Médicaments avec une nouvelle substance active dans les domaines suivants :
 - Les produits oncologiques
 - Le diabète
 - Les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
 - Les maladies virales
 - Les maladies neurodégénératives
 - Le SIDA
- Les médicaments désignés orphelins

Les catégories suivantes sont dans le champ d'application optionnel de la procédure centralisée :

- Les nouvelles substances actives chimiques, biologiques ou radiopharmaceutiques (pas encore autorisée comme médicaments dans l'UE; isomère avec propriété d'efficacité et de sécurité différente d'une SA déjà autorisée; substance biologique préalablement autorisée mais avec structure moléculaire/nature du matériau ou procédé de fabrication différent; radionucléide)
- Les médicaments constituant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique (nouvelle alternative, nouvelle technologie ou application)
- Les médicaments représentant un intérêt des patients au niveau communautaire (répond à un problème de santé spécifique, accès aux soins ou autre type de contribution aux soins des patients).

Notons enfin qu'une des conditions préalables à la soumission via la procédure centralisée est que le médicament ne soit pas autorisé dans un Etat membre de l'Union Européenne.

C. L'autorité de santé en Europe : l'EMA

L'European Medicines Agency est une composante décentralisée de l'Union Européenne instituée par le règlement 2309/93/CE du 22 juillet 1993. L'EMA ne fait pas partie de la commission européenne.

Elle existe depuis le 1^{er} janvier 1995 et avant le Brexit, l'EMA était située à Londres. Cependant, depuis 2019, son siège se trouve à Amsterdam au Pays-Bas.

L'EMA est le point central de la vie du médicament en Europe. Elle coordonne et collabore avec les autorités de santé de tous les pays membres, la Commission Européenne et le Parlement Européen.

En plus de son rôle central en Europe, l'EMA est également un acteur mondial de la santé et du médicament. En effet, elle collabore avec les autorités internationales en dehors de l'union européenne, comme la FDA ou encore l'Organisation Mondiale de la Santé.

Elle permet également, au travers de ses différentes actions, de favoriser l'accès aux médicaments pour des patients hors UE.

L'EMA est dirigée par un comité directeur exécutif composé de 35 membres qui décide des orientations à suivre, vote le budget de l'agence.

L'EMA comporte actuellement 7 commissions scientifiques :

- Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)

Ce comité évalue les dossiers d'AMM pour les médicaments à usage humain soumis par procédure centralisée mais également les litiges non résolus par le CMDh pour les procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle.

- Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)

Il gère l'activité de pharmacovigilance des médicaments de l'UE

- Le *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP)

Il a en charge l'évaluation des médicaments à usage vétérinaires.

- Le *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP)

Il gère les médicaments orphelins

- Le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC)

Il gère les activités en lien avec les produits traditionnels à base de plantes.

- Le *Committee for Advanced Therapy* (CAT)

Il est chargé d'évaluer la Qualité, Sécurité et Efficacité des thérapies innovantes

- Le *Paediatric Committee* (PDCO)

Il gère l'évaluation des plans d'investigations pédiatriques, c'est-à-dire des études cliniques chez les enfants.

L'EMA a donc pour mission principale la protection et la promotion de la santé en Europe. Grâce à ses différents comités, elle évalue et surveille constamment le marché du médicament en Europe.

Cependant, il faut noter que le véritable décisionnaire est la commission européenne. L'EMA, suite à son évaluation, rend sa position à la commission européenne, qui par la suite délivre l'AMM.

Une fois l'AMM octroyée, le rôle de l'EMA ne s'arrête pas là. Comme vu précédemment, elle joue également un rôle dans la surveillance du marché du médicament post-AMM étant donné ses activités de pharmacovigilance.

Le rapport bénéfice/risque des médicaments sur le marché est en constante évaluation. S'il s'avère que celui-ci est modifié, l'EMA peut décider, après réévaluation, de prendre des mesures voir même de suspendre ou de retirer l'AMM.

L'EMA coordonne des inspections et vérifie notamment que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (GVP) sont respectées.

D. Le CHMP

Le CHMP, à savoir le comité des médicaments à usage humain, est le comité responsable des médicaments à usage humain au sein de l'EMA. Le CHMP est un comité d'évaluation scientifique de l'EMA qui a un rôle central dans l'obtention d'une AMM en EU. Il remplace le *Committee for proprietary medicinal products* (CPMP) depuis 2004.

Ce comité se réunit tous les mois à l'EMA à Amsterdam. Il est constitué d'un membre et d'un suppléant pour chacun des 28 Etats membres et pour la Norvège et l'Islande et de 5 membres supplémentaires cooptés avec des domaines d'expertise spécifique.

Chaque membre et leur suppléant sont désignés pour une période de 3 ans renouvelable.

Il est responsable au sein de la procédure centralisée de :

- L'évaluation de la demande initiale d'AMM
- L'évaluation de la modification ou variation d'une AMM
- La réévaluation de l'AMM suite aux différentes recommandations du Pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC)

Le CHMP collabore avec le PRAC dans le but de mettre en évidence des problèmes de sécurité sur certains produits et éventuellement demander la suspension ou la suppression de l'AMM

Le CHMP possède d'autres rôles en dehors de la procédure centralisée. Ce comité peut être sollicité dans le cadre d'un "scientific advice", c'est-à-dire qu'il donne des conseils aux industriels dans le cadre du développement d'un nouveau produit.

Le CHMP est également à l'origine de la préparation des différentes réglementations et directives régissant le monde de l'industrie pharmaceutique.

Enfin, ce comité peut aussi intervenir en cas de désaccord au cours des procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle. Il donnera son avis et en informera la Commission Européenne.

E. Les étapes de la procédure centralisée

La procédure centralisée dure 210 jours maximum. Elle est initiée par une étape de pré-soumission (1) suivie par l'étape de soumission (2) en elle-même, nous détaillerons ci-dessous ces deux étapes. Elle est constituée de deux phases d'évaluation, entrecoupées par des périodes appelées "clock-stop" d'une durée de trois à six mois.

La procédure peut être accélérée en 150 jours si le produit présente un intérêt majeur pour la santé publique.

Après avoir préparé le dossier, les étapes se dérouleront de la manière suivante :

Le déroulement de la procédure :

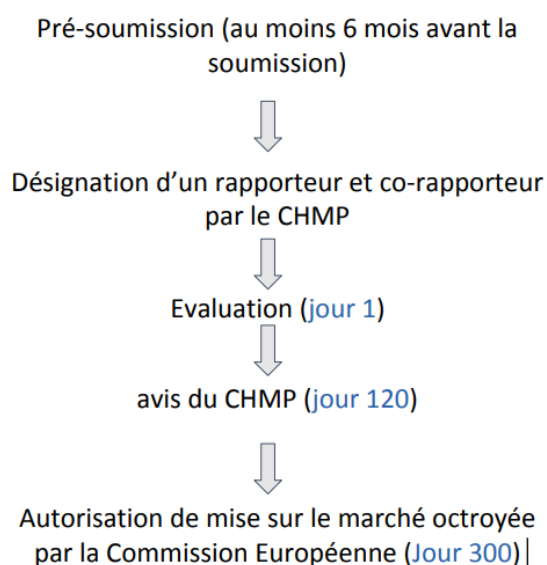


Figure 11 : déroulement de la procédure centralisée

1. Les étapes de pré-soumission

La demande de confirmation d'éligibilité à la procédure centralisée

L'éligibilité est le point de départ de cette procédure d'AMM. En effet, comme vu précédemment, il existe un champ d'application bien défini pour cette procédure.

Dans le cadre de la procédure d'éligibilité, il faut soumettre :

- Le formulaire de demande préalable : ce formulaire présente les détails de la soumission avec la date souhaitée de soumission, ou encore le nom de marque du produit.
- Le projet du RCP et la justification de l'éligibilité

La notification d'éligibilité doit être soumise entre 18 mois au plus tôt, et 7 mois au plus tard avant la date de soumission du dossier. Les dates de soumission de dossier sont prédéfinies par l'EMA.

La validation du nom proposé

Chaque médicament est dénommé de deux manières : sa dénomination commune internationale (DCI) et son nom de marque.

La DCI est un nom scientifique et correspond au nom de la substance active qui compose le médicament. La DCI permet de définir la classe pharmaceutique du

médicament. Par exemple *-AZEPAM* indique que le médicament appartient à la famille des benzodiazépines.

Le nom de marque est lui un nom créatif inventé pour dénommer le médicament. Ce nom de marque, aussi appelé nom commercial, doit être validé par les autorités de santé.

Pour ce faire, l'industriel doit soumettre un formulaire de demande de nom complété. L'industriel peut ensuite proposer jusqu'à deux noms commerciaux possibles.

Par la suite, cette demande passe en évaluation auprès du Name Review Group. Ce groupe se réunit 4 fois par an et est composé d'un représentant de l'EMA, d'un représentant de chaque Etat membre, un représentant de la commission européenne, un représentant du secrétariat de l'EMA, et enfin des experts compétents de l'OMS. L'ensemble de la procédure dure 4 mois

L'objectif du NRG est d'évaluer toute possibilité de problème de santé publique ou de risque potentiel pour la sécurité du patient. Le but est donc ici d'éviter les connotations thérapeutiques ou pharmaceutiques trompeuses en ce qui concerne la composition du produit mais aussi la confusion dans l'impression, l'écriture ou la prononciation avec le nom inventé d'un médicament existant ou d'un produit en cours d'enregistrement.

La conclusion du NRG est présentée lors de la réunion suivante du CHMP

La validation du nom proposé doit se faire 18 mois au plus tôt et 4 à 6 mois au plus tard avant la date prévue pour la soumission. La soumission de la demande de validation du nom proposé peut se faire après ou parallèlement à la demande d'éligibilité à la procédure centralisée.

En cas de rejet, l'industriel doit soumettre de nouveaux noms. Cependant, le demandeur d'AMM peut apporter une justification au nom refusé en fournissant un formulaire de justification du nom inventé.

Si, par la suite, aucun accord n'est conclu, le demandeur d'AMM soumettra son dossier avec un des noms (inventés) proposés ou le nom scientifique.

Si aucun nom inventé approprié n'a été identifié avant l'avis, le titulaire de l'AMM devra alors soumettre un dossier de modification de type IAIN pour introduire un nom inventé après la décision de la Commission.

2022			2023		
Submission deadline for new (invented) name applications and justifications	NRG Meeting/discussion	CHMP adoption	Submission deadline for new (invented) name applications and justifications	NRG Meeting/discussion	CHMP adoption
7 January	15-16 February	24 March 2022	6 January	14-15 February	30 March 2023
10 March	28-29 April	19 May 2022	10 March	26 April	25 May 2023
18 May	28-29 June	21 July 2022	12 May	26-27 June	20 July 2023
14 July	20-21 September	13 October 2022	14 July	18-19 September	12 October 2023
4 October	15-16 November	15 December 2022	6 October	14-15 November	14 December 2023

Figure 12 : Dates limites de soumission des noms proposés pour le calendrier 2022/2023 (source : EMA website - [European Medicines Agency | \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu))

La lettre d'intention de soumission et demande de nomination de (co)rapporteurs

Cette lettre doit être soumise environ 6 mois avant la date de soumission du dossier. Elle a pour objectif de notifier à l'EMA l'intention du demandeur d'AMM de soumettre son dossier.

Cette lettre doit donner une estimation réaliste du mois de soumission. Si celui-ci ne peut être respecté, il faudra notifier l'EMA et les rapporteurs dès que possible.

Cette lettre permet également de demander la nomination des rapporteurs et co-rapporteurs. Le CHMP propose donc deux membres pour coordonner et diriger l'évaluation du dossier soumis.

Les rapporteurs et co-rapporteurs rédigent un rapport d'évaluation pour pouvoir ensuite en discuter avec l'ensemble des États membres. Il y aura également lors de cette étape désignation d'un EMA Product Lead.

Le pays rapporteur a la responsabilité du suivi du médicament par la suite une fois l'AMM accordée.

Le demandeur d'AMM obtient également un numéro de procédure qu'il utilisera tout le long de l'évaluation du dossier. La numérotation dépend du type du produit, du type de la procédure et du nombre de procédures déjà initiées par l'EMA depuis sa création.

Il se présente donc de la manière suivante "EMA/H/C/XXXX" :

- Le H désigne les médicaments à usage humain
- Le C désigne la procédure centralisée
- Le XXXX désigne le nombre de procédures déjà initiées par l'EMA depuis sa création

La réunion de pré-soumission avec l'EMA

Cette réunion est facultative mais fortement recommandée. Elle doit avoir lieu 6 à 7 mois avant la date prévue de soumission. Les objectifs principaux de cette réunion sont de discuter des aspects réglementaires et techniques du dossier et d'aider le demandeur à finaliser son dossier d'AMM ;

Pour obtenir une réunion de pré-soumission avec l'EMA, le demandeur d'AMM doit fournir 6 semaines avant le formulaire de requête pour une réunion pré-soumission qui correspond à la synthèse des informations sur la qualité, BPF, cliniques, non-cliniques, BPL, PV (PGR), aspects réglementaires, procédurales, information produit (PI), transparence et aspects administratifs.

L'industriel devra également fournir un projet du Résumé des Caractéristiques Produits (SmPC).

Cette réunion est donc une opportunité pour le demandeur de clarifier auprès de l'EMA certains points de son dossier, ce qui lui permettra par la suite de soumettre un dossier d'AMM en conformité avec les exigences réglementaires

Cette discussion est aussi l'occasion pour l'EMA de demander des éclaircissements sur certains aspects spécifiques du dossier du demandeur d'AMM. L'EMA peut demander à l'industriel de fournir plus d'informations sur des aspects spécifiques du dossier et donc d'éviter certaines difficultés lors de la soumission de celui-ci.

La réunion avec les (co)rapporteurs

Cette réunion est également facultative mais fortement recommandée, la demande peut être faite directement à l'autorité sanitaire nationale.

Elle permet à l'industriel de présenter le dossier et les éventuelles particularités et de discuter des données scientifiques, du SmPC, des études post-approbation potentielles, du RMP (Risk Management Plan). Cette réunion permet à l'industriel de pointer les lacunes de son dossier pour pouvoir plus tard le consolider.

Le contrôle de conformité du Plan d'investigation Pédiatrique

Le Plan d'investigation pédiatrique a été établi préalablement avec l'EMA. Celui-ci contient des *Key Binding elements*. Ces critères représentent les objectifs que les différentes études pédiatriques doivent atteindre.

Le but du contrôle de conformité est de démontrer que les mesures définies dans le PIP préalablement établi avec l'EMA ont été atteintes.

La soumission se fait auprès du Paediatric Committee (PDCO) qui est un comité scientifique qui s'occupe des produits à l'intention de la population pédiatrique. Ce comité a vu le jour en 2007 en même temps que la régulation des médicaments pédiatriques.

Pour démontrer la conformité aux PIP, il faut fournir :

- Le formulaire de conformité

C'est un formulaire interactif que l'on peut trouver sur le site de l'EMA qui reprend les études réalisées.

- Le rapport d'étude clinique

Le rapport d'étude clinique est le document qui permet de faire un état des lieux global de l'étude et décrit ensuite les résultats de cette étude.

- La mesure de qualité

La conformité au PIP fait partie des étapes de pré-soumission et doit être fournie en amont de celle-ci sinon ce sera un point bloquant.

2. La soumission

Comme vu précédemment, la date de soumission, soit le Jour 1, est prédéfinie par les étapes de pré-soumission.

La recevabilité administrative

Le début de la procédure d'évaluation commence 20 jours après la soumission du dossier. En effet, il faut une période de validation où l'agence vérifiera que le dossier est bien complet et qu'il ne manque aucun document.

Si le dossier est estimé complet alors la procédure peut démarrer.

La première évaluation

En utilisant la procédure centralisée, le rapporteur et le co-rapporteur prendront 80 jours pour établir un premier projet du rapport d'évaluation appelé le *preliminary assessment report*. Le Rapporteur et Co-Rapporteur transmettent leurs conclusions préliminaires à l'EMA et au CHMP.

Ce sont les questions soulevées lors de la première évaluation du dossier. Le rapport d'évaluation préliminaire contient une liste de questions classées par thématiques

(efficacité, qualité, sécurité ..) et par importance, elles peuvent être considérées majeures ou mineures.

Au jour 100, le CHMP transmet ses commentaires concernant le rapport d'évaluation primaire au rapporteur et au co-rapporteur.

Au jour 120, le demandeur reçoit le rapport final (*final assessment report*) avec les questions finales. Ce rapport se différencie du premier par son nombre de questions. En effet, il est possible qu'il y ait plus de questions comme il est possible que certaines questions aient été supprimées voir fusionnées avec d'autres questions.

Pour permettre à l'industriel de répondre, la procédure inclut un *clock stop* de 2 mois à 6 mois. Ainsi, à partir du Jour 120, la procédure s'arrête pour permettre au demandeur de rédiger et soumettre ses réponses.

La deuxième évaluation

Après le clock stop, la procédure reprend son cours et le demandeur d'AMM soumet ses réponses.

Durant cette deuxième étape, au jour 180, si les réponses du demandeur d'AMM ne se sont pas avérées assez complètes, le CHMP peut discuter de la nécessité de demander une audition du demandeur d'AMM avec arrêt d'horloge. Durant cet arrêt, le demandeur prépare l'audition.

Le CHMP peut également décider de communiquer uniquement une liste de questions comme lors de la première étape de la procédure centralisée. Dans ce cas de figure, il y aura également arrêt d'horloge de 2 mois pour permettre au demandeur d'AMM de préparer ses réponses aux questions.

La finalisation de la procédure

Après l'arrêt de la procédure de 2 mois, le demandeur soumet ses questions ou passe l'audition si applicable.

Le demandeur doit également fournir lors de cette étape l'information produit (RCP, étiquetage, notice) en anglais.

Le jour 210, le CHMP adopte un avis et communique le rapport d'évaluation final.

Si l'avis rendu par le CHMP est favorable, alors du jour 215 au jour 232, le demandeur d'AMM doit fournir l'information produit finalisée et traduite dans toutes les langues de l'UE.

Le Jour 237, le CHMP transmet son avis à la Commission Européenne, ainsi que les traductions des annexes à la commission européenne.

Le jour 246, le demandeur doit transmettre les maquettes en couleur des conditionnements.

Le jour 277, l'*European Public Assessment Report* (EPAR) est finalisé après consultation entre l'industriel, le rapporteur, le co-rapporteur et le CHMP. L'EPAR est un rapport publié sur le site de l'EMA est accessible à tous, qui reprend le rapport d'évaluation.

Le jour 300, la décision et l'approbation finale sont transmises par la CE.

Conclusion

En conclusion, les anticorps monoclonaux humains ciblant les IL-4 et IL-13 représentent une avancée prometteuse dans le traitement de la dermatite atopique.

Cependant, les anticorps monoclonaux ne possèdent pas uniquement des intérêts thérapeutiques. En effet, ils peuvent avoir une utilisation plus large comme lors de test de diagnostic ou encore en recherche immunologique. Les anticorps monoclonaux sont donc de bons marqueurs cellulaires et permettent d'analyser et d'identifier des molécules d'intérêts. Les anticorps monoclonaux peuvent par exemple être utilisés dans la méthode immuno-enzymatique *ELISA*.

La dermatite atopique possède toujours ses zones d'ombres, le pharmacien jouant un rôle important dans la prise en charge de cette maladie. En effet, c'est une maladie complexe et difficile à vivre pour le patient et son entourage. Une bonne compréhension du traitement est nécessaire pour permettre une meilleure adhésion et donc obtenir de meilleurs résultats. Etant donné que cette pathologie touche souvent les patients dès le plus jeune âge, il est nécessaire de prendre le temps d'expliquer et de répondre aux questions des parents du patient.

Une fois l'AMM obtenue, la collaboration et les interactions entre les autorités de santé et l'industriel se poursuivent tout au long de la vie du médicament.

En effet, une fois sur le marché, l'industriel devra entamer des études cliniques de phase IV. Ce sont des études post-AMM qui permettent une analyse de l'efficacité et de la toxicité du produit à plus grande échelle dans des conditions réelles d'utilisation.

L'industriel devra donc continuer d'apporter aux autorités de santé des données suffisantes pour maintenir l'AMM du produit commercialisé.

La procédure centralisée vise à optimiser le processus d'obtention d'une AMM en permettant à l'industriel d'obtenir une AMM sur un territoire plus large en ne soumettant qu'à une seule autorité de santé.

Elle permet également d'éviter une duplication non nécessaire de l'évaluation réglementaire et d'harmoniser la décision. Elle favorise également un accès plus large des thérapies innovantes.

Bibliographie

1. « Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique » - Service d'immunologie de la faculté de Pharmacie de Lille version Mai 2023
[Nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques \[Acthera\] \(univ-lille.fr\)](#)
2. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure, and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb
3. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014 Oct 20
4. Murray R., Rosenthal S., Pfaller A., *Medical Microbiology*, 8eme edition, Eighthth edition, 2015
5. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs*. 2015
6. A.Schindele, Les anticorps monoclonaux, de la production a l'utilisation en oncologie(thèse de doctorat), Université Henri Poincare – Nancy I,2009
7. Bieber, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 21, 21–40 (2022).
8. Bierber T. Atopic dermatitis. *Ann dermatol Venereol* 2010;22:125-37
9. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis : a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
10. EASI User Guide. HOME - Harmonising Outcome Measures for Eczema website. <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-jan2017-v3.pdf>. Accessed April, 2020.
11. Everity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31
12. Les médicaments contre la dermatite atopique - VIDAL
13. Résumé Caractéristique du produit – Dupixent – Site EMA - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_fr.pdf
14. Ilkka S, Junttila. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front. Immunol*. (2018) 9:888.
15. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jan;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491. Epub 2019 Sep 30.
16. Li Z, Radin A, Li M, Hamilton JD, Kajiwara M, Davis JD, Takahashi Y, Hasegawa S, Ming JE, DiCioccio AT, Li Y, Kovalenko P, Lu Q, Ortemann-Renon C, Ardeleanu M, Swanson BN. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020 Aug;9
17. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-

- Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10
18. Site de l'EMA - <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
 19. A propos de l'Agence – EMA – Mars 2023 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf
 20. Le système européen de réglementation des médicaments – EMA, 2016 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
 21. « ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD» - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf
 22. ICH guideline M2 on eCTD - file format criteria - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-20.pdf
 23. ICH guideline M2 EWG Electronic Common Technical Document (e-CTD) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-2-electronic-common-technical-document-e-ctd-step-5_en.pdf
 24. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
 25. VOLUME 2 Procedures for marketing authorization – Chapter 1 Marketing authorisation - July 2019. https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf
 26. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure – EMA – Avril 2023
 27. Volume 2B Notice to Applicants - Medicinal products for human use - https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf