

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

**Soutenu publiquement le 04 mai 2023
Par Mlle SUTRE Joséphine**

**Prise en charge des maladies inflammatoires
chroniques par l'adalimumab**

Membres du jury :

Président et directeur, conseiller de thèse: CARNOY Christophe, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : STANDAERT Annie, Docteur en pharmacie et maître de conférences en parasitologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : MAILLOT Pascale, Docteur en pharmacie, titulaire à la pharmacie Pasteur de Somain

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
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
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 pharmaceutique	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	<u>Kadiombo</u>	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 Lespagnol	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 pharmaceutique	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 clinique	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

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.

Remerciements

Je tiens à remercier Mr Carnoy, professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille, pour m'avoir suivie et guidée durant l'élaboration de cette thèse et d'avoir été très présent et disponible.

Je tiens également à remercier les membres du jury pour avoir pris le temps d'évaluer mon travail. Je remercie particulièrement le professeur et docteur Annie Standaert de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury, ainsi que le docteur Pascale Maillot, ma titulaire en officine.

Je remercie ma famille pour m'avoir épaulée ces 6 dernières années et de m'avoir soutenue dans les réussites comme dans les difficultés de ces études.

Je remercie l'ensemble des professeurs de la faculté pour leurs enseignements durant ces 6 années, ainsi que l'ensemble des professeurs d'ED et de TP.

Je remercie également mes amis et collègues qui m'ont suivie et soutenue durant ces étapes.

Enfin je remercie tout particulièrement mon conjoint pour son soutien et son amour, merci de m'avoir permise de me consacrer entièrement à la rédaction de ma thèse.

ABREVIATIONS

- AA** : Acide aminé
- AAA** : Anticorps anti-adalimumab
- ADCC** : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
- AG** : Acides Gras
- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- AJI** : Arthrite juvénile idiopathique
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du médicament
- CD** : Cellules dendritiques
- CDC** : Cytotoxicité dépendante des anticorps
- CRP** : Protéine C Réactive
- DGOS** : Direction générale de l'offre de soins
- EI** : Effets indésirables
- HS** : Hidrosadénite suppurée
- IL** : Interleukine
- IFN** : Interféron
- MC** : Maladie de Crohn
- MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'intestin
- MMP** : Métalloprotéinases matricielles
- MTX** : Méthotrexate
- PAR** : polyarthrite rhumatoïde
- PEC** : Prise en charge
- RCH** : Rectocolite Hémorragique
- RP** : Rhumatisme psoriasique
- SA** : Spondylarthrite
- SC** : sous-cutané
- SMR** : service médical rendu
- TNF** : facteur de nécrose tumoral
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	15
II.	HISTORIQUE.....	16
A.	De la conception à la commercialisation.....	16
B.	Autorisation de mise sur le marché	18
III.	DESCRIPTION DU PRINCIPE ACTIF ET PHARMACOLOGIE	20
A.	Le facteur TNF α :	20
1.	Structure.....	20
2.	Rôle du TNF α	21
B.	L’adalimumab.....	23
1.	Structure et généralités.....	23
2.	Conception	24
C.	Pharmacodynamie	26
D.	Pharmacocinétique.....	27
IV.	La place de l’adalimumab dans l’arsenal anti-inflammatoire	29
A.	La polyarthrite rhumatoïde PAR	29
1.	Définition	29
2.	Epidémiologie	29
3.	Mécanisme physiopathologique.....	29
4.	Stratégie thérapeutique.....	30
5.	Posologie.....	31
B.	Le rhumatisme psoriasique (RP)	31
1.	Définition	31
2.	Epidémiologie	31
3.	Mécanisme physiopathologique.....	32
4.	Stratégie thérapeutique.....	32
5.	Posologie.....	33
C.	La spondylarthrite (SA)	33
1.	Définition	33
2.	Epidémiologie	33
3.	Mécanisme physiopathologique.....	34
4.	Stratégie thérapeutique.....	34
5.	Posologie.....	35
D.	La maladie de Crohn (MC).....	35
1.	Définition	35
2.	Epidémiologie	35
3.	Mécanisme physiopathologique.....	36
4.	Stratégie thérapeutique.....	36
5.	Posologie.....	36

E.	Le psoriasis en plaque.....	37
1.	Définition	37
2.	Epidémiologie	38
3.	Mécanisme physiopathologique.....	38
4.	Stratégie thérapeutique.....	38
5.	Posologie.....	39
F.	L'arthrite juvénile idiopathique de l'enfant et de l'adolescent	40
1.	Définition	40
2.	Epidémiologie	41
3.	Mécanisme physiopathologique.....	41
4.	Stratégie thérapeutique.....	41
5.	Posologie.....	42
G.	La rectocolite hémorragique (RCH)	42
1.	Définition	42
2.	Epidémiologie	43
3.	Mécanisme physiopathologique.....	43
4.	Stratégie thérapeutique.....	43
5.	Posologie.....	44
H.	Hidrosadénite suppurée de l'adulte (HS).....	44
1.	Définition	44
2.	Epidémiologie	45
3.	Mécanisme physiopathologique.....	45
4.	Stratégie thérapeutique.....	45
5.	Posologie.....	46
I.	Uvéite	46
1.	Définition	46
2.	Epidémiologie	47
3.	Mécanisme physiopathologique.....	47
4.	Stratégie thérapeutique.....	48
5.	Posologie.....	48
V.	Etudes cliniques.....	49
A.	La PAR	49
B.	Le rhumatisme psoriasique	52
C.	La spondylarthrite.....	53
D.	La maladie de Crohn.....	53
E.	Le psoriasis en plaque.....	54
F.	L'AJI	55
G.	La rectocolite hémorragique	56
H.	L'hidrosadénite suppurée	56

I.	Uvéite	57
J.	Méta-analyse	58
VI.	Les biosimilaires	59
A.	Définition.....	59
B.	Impact économique.....	60
C.	Amgevita®	61
D.	Imraldi®	61
E.	Solymbic®.....	61
F.	Cyltezo®	62
G.	Halimatoz®	62
H.	Hefiya®	62
I.	Hyrimoz®.....	62
J.	Hulio®.....	63
K.	Idacio®	63
L.	Amsparity®	63
M.	Yuflyma®.....	63
N.	Hukyndra®	64
VII.	Les effets indésirables	64
A.	Réactions au point d'injection	64
B.	Infections	64
C.	Tumeurs bénignes, malignes et troubles lymphoprolifératifs	65
D.	Autres effets indésirables fréquents.....	65
E.	Autres effets indésirables rares mais graves.....	65
F.	Tolérance.....	65
VIII.	Précautions d'emploi	66
A.	Recherche d'infections avant de débiter le traitement.....	66
B.	Insuffisance cardiaque	67
C.	Vaccinations	67
D.	Grossesse et Allaitement	67
IX.	Conditions réglementaires et prescription.....	68
X.	Forme pharmaceutique et administration.....	68
XI.	Remboursement et prix	70
XII.	Conclusion.....	71
	81

I. INTRODUCTION

L'adalimumab est un médicament biologique utilisé en thérapeutique et commercialisé sous le nom d'Humira® depuis 2003 par le laboratoire ABBOTT PARK devenu par la suite AbbVie. Humira® signifie *Human Antibody Monoclonal In Rheumatoïd Arthritis*, soit en français Anticorps monoclonal humain pour la Polyarthrite Rhumatoïde.(1) L'adalimumab a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques invalidantes en permettant de neutraliser un facteur inflammatoire, le TNF α , surexprimé dans nombreuses de ces pathologies. Ce médicament a permis une amélioration significative des conditions de vie de ces patients.

C'est en 2007 qu'Abbott s'est vu décerné, grâce à Humira®, le prestigieux prix Galien récompensant le meilleur produit biotechnologique. Ce prix, créé en 1970, est considéré dans le domaine de l'industrie pharmaceutique comme l'équivalent du prix Nobel (2).

La part d'Humira® sur le marché n'a fait que se développer, pour atteindre 20.7 milliards de chiffres d'affaire au niveau mondial en 2021 et en faire le médicament qui rapporte le plus en terme financier (3). Depuis 2018, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont donc commercialisé des biosimilaires de l'adalimumab, sans que cela n'affecte à ce jour la croissance des chiffres d'Humira®.

A travers cette thèse, nous allons voir le développement d'Humira® dans le temps, son mécanisme d'action, mais également les indications multiples dans lesquelles il est utilisé. Nous étudierons plus en profondeur une étude sur chacune des indications afin de comprendre pourquoi, malgré la présence de plusieurs concurrents sur le marché, Humira reste le médicament de référence. Comme tout médicament, Humira peut engendrer certains effets indésirables que nous développerons ensuite et qui devront être considéré avant de débiter tout traitement.

II. HISTORIQUE

Nous allons dans un premier temps voir l'historique depuis les débuts d'Humira® notamment à travers le développement du précurseur jusqu'à la commercialisation, et nous verrons également l'historique des autorisations sur le marché AMM d'Humira®.

A. De la conception à la commercialisation

Nous allons détailler dans cette partie l'historique de développement ayant mené à la commercialisation du D2E7 (Tableau 1).

Tableau 1 : Historique de développement de l'adalimumab

Année	Evènement
1991	Mise au point de la technique <i>phage display</i> par le groupe Cambridge Antibody Technology dans le but de sélectionner le meilleur anticorps pour un antigène donné à l'aide de technique de génie génétique.
1994	Signature d'un accord de collaboration entre Knoll, la filiale pharmaceutique de l'entreprise allemande BASF, et la firme Cambridge Antibody Technology afin de pouvoir accéder à la technologie brevetée de <i>phage display</i> .
1998	Publication par BASF des résultats concluants pour les essais cliniques de phase I pour l'anticorps D2E7 sur la polyarthrite rhumatoïde PAR.
1999	Publication par BASF des résultats des essais de phase II d'une étude randomisée en double aveugle sur la polyarthrite rhumatoïde, contrôlée par placebo.
2000	Début des essais pivots de phase III pour la PAR.

2001	Le laboratoire Abbott annonce la finalisation du rachat de l'activité pharmaceutique de l'entreprise BASF pour 6,9 milliards de dollars
Avril 2002	Abbott annonce avoir soumis simultanément une demande de licence biologique à la FDA et une demande d'AMM à L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments, afin de pouvoir commercialiser l'anticorps D2E7 pour le traitement de la PAR. Le dossier d'autorisation contient les résultats de 23 essais cliniques impliquant plus de 2300 patients.
Juin 2002	Abbott publie les résultats de l'essai clinique de phase III de D2E7. Ces résultats montrent une réduction statistique et significative des symptômes avec le D2E7 que ce soit en monothérapie, en associant avec le MTX, ou avec d'autres traitements antirhumatismaux.
Septembre 2002	Abbott annonce son intention d'évaluer le D2E7 dans la polyarthrite rhumatoïde juvénile et dans la maladie de Crohn, qui sont des troubles auto-immuns dans lesquels il a été mis en évidence le rôle du TNF- α .
Décembre 2002	Abbott obtient la première AMM de la FDA pour la commercialisation du D2E7 dans le traitement de la PAR (4).

B. Autorisation de mise sur le marché

Nous traiterons ici des autorisations concernant la France, délivrées par l'ANSM et non pas des autorisations américaines de la FDA (Tableau 2). Les AMM ont été obtenues par procédure centralisée, qui est une procédure européenne pour un médicament permettant au laboratoire de le commercialiser dans l'ensemble des états de l'Union Européenne, c'est donc la commission européenne qui délivre ces AMM.

Tableau 2 : Date d'obtention des AMM d'Humira® :

2003	PAR modérée à sévère en seconde intention après échec du MTX en monothérapie.
2005	PAR sévère et active en première intention
	Rhumatismes psoriasiques de l'adulte
2006	Spondylarthrite ankylosante sévère de l'adulte
2007	Maladie de Crohn sévère et active de l'adulte
	Psoriasis en plaque de l'adulte
2008	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'adolescent
2011	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant à partir de 4 ans
2012	Rectocolite hémorragique de l'adulte
	Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques ankylosant
	Maladie de Crohn modérée active chez l'adulte
	Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent

2013	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant de plus de 2 ans
2014	Arthrite active liée à l'enthésite à partir de 6 ans
2015	Psoriasis en plaque chez l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent
	Hidrosadénite suppurée chez l'adulte (5).
2016	Uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure, et de la panuvéite de l'adulte (6).
2017	Uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent (7).
2020	Rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent (8).

III. DESCRIPTION DU PRINCIPE ACTIF ET PHARMACOLOGIE

A. Le facteur TNF α :

Le facteur de nécrose tumorale, généralement appelé TNF α , a été identifié en 1975. C'est une glycoprotéine induite par une endotoxine. C'est une cytokine pro-inflammatoire, agissant comme messenger cellulaire et également connue sous le nom de cachectine (9) .

1. Structure

Le TNF α est généré sous forme de précurseurs appelés TNF α transmembranaire. Ce sont des polypeptides de type II composés de 233 résidus d'AA qui se situent à la surface de macrophages, lymphocytes ou autres cellules préalablement activés suite à un stress ou un danger cellulaire. Certaines métalloprotéinases, tel que TACE l'enzyme de conversion du TNF, vont cliver le facteur TNF entre l'alanine 76 et la valine 77, pour donner la forme soluble du facteur TNF α composée de 157 résidus d'AA (10) (Figure 1).

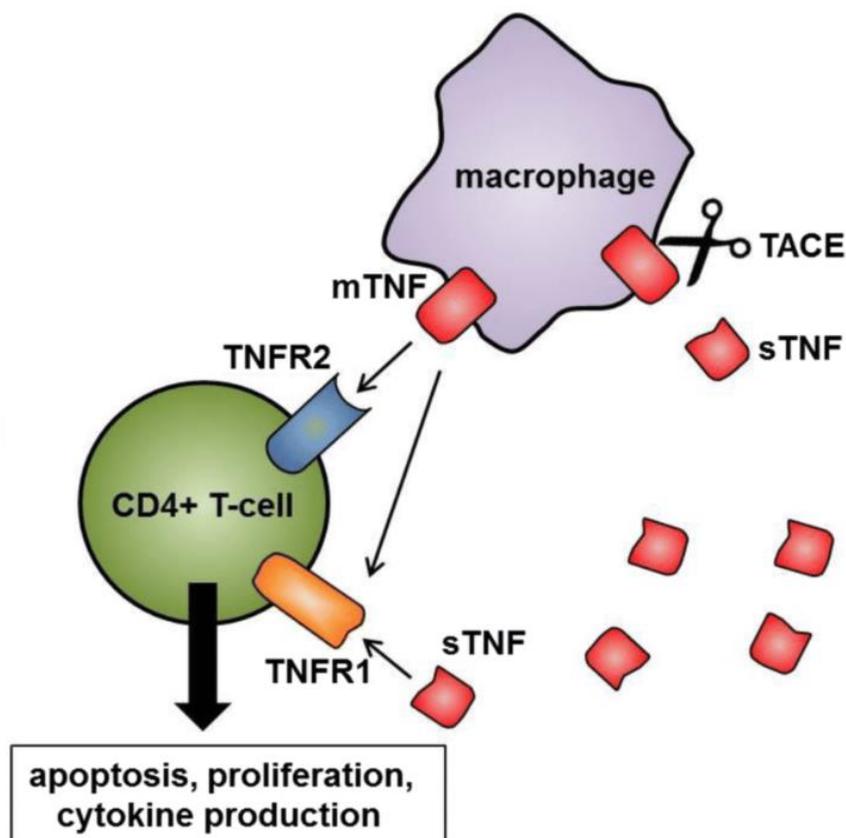


Figure 1: Mécanisme d'activation du TNF α (11).

2. Rôle du TNF α

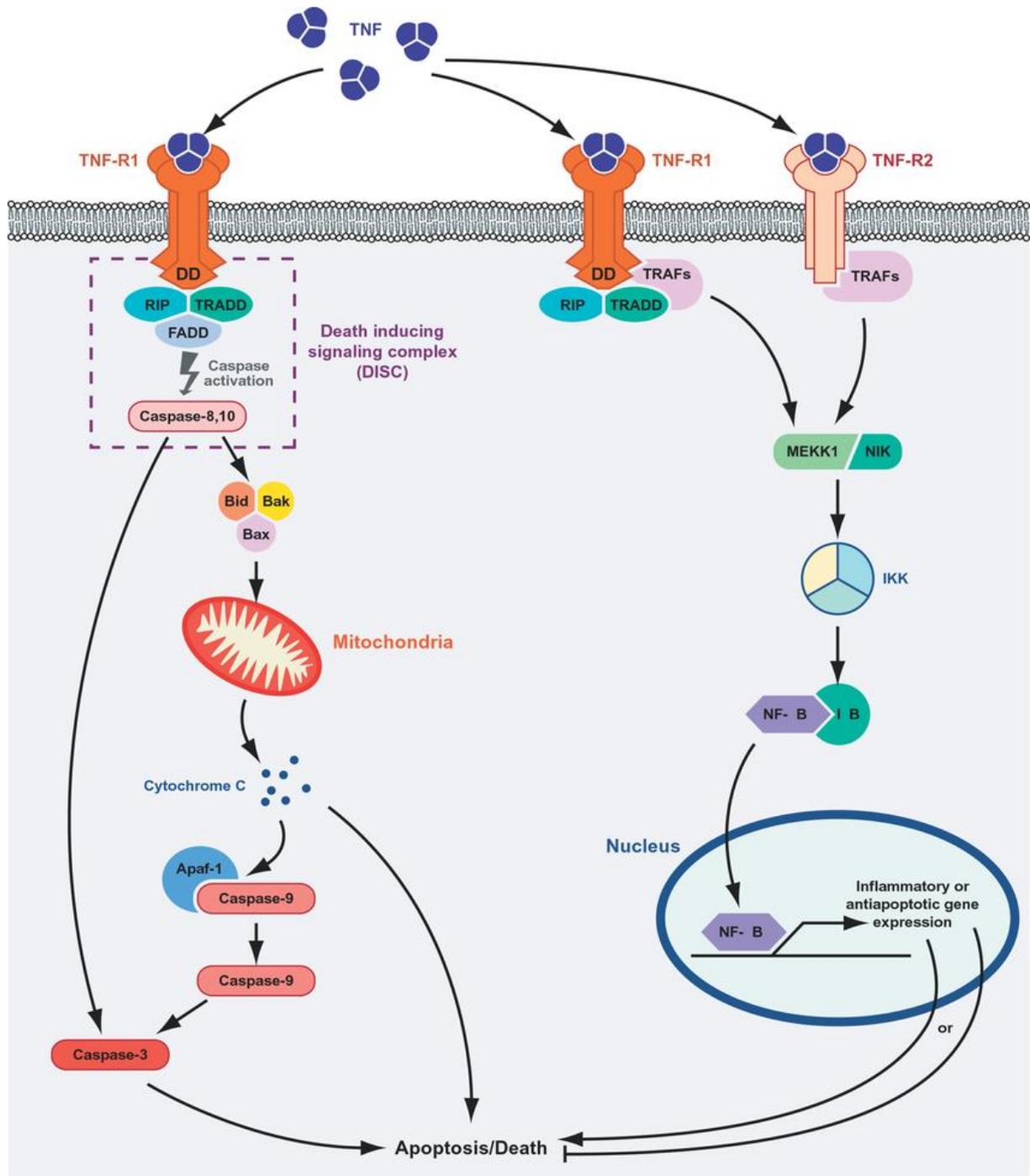


Figure 2: Cascade d'activation après fixation du TNF α (12).

TNF α a pour récepteur les protéines transmembranaires TNFR1 et TNFR2, également appelé p55 et p75 respectivement (13). Une fois le facteur TNF α fixé sur son récepteur, celui-ci s'active, permettant d'induire :

- Une apoptose avec un signal de mort cellulaire, sur la gauche du schéma
- Une activation de la voie NF κ B, permettant l'expression de gènes pro-inflammatoires ou anti-apoptiques, sur la droite du schéma (Figure 2).

Dans certains cas, TNF α peut également induire une nécrose programmée de la cellule.

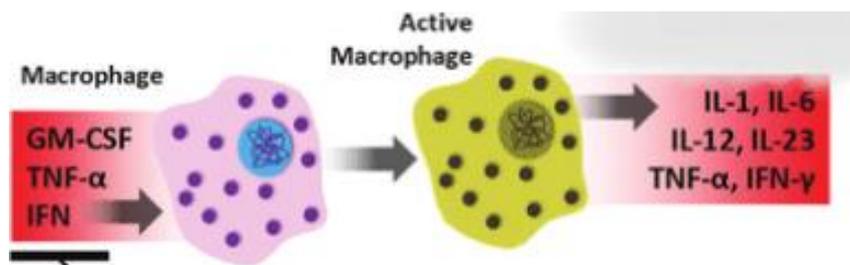


Figure 3: Rôle du TNF dans la production des cytokines pro-inflammatoires (14).

L'effet pro-inflammatoire est également indirect comme le montre ce schéma, grâce à l'activation des macrophages qui produisent alors des cytokines inflammatoires pyrogènes comme IL-1 et IL-6, qui aboutiront par la suite à la production de prostaglandines E (Figure 3). Cet effet inflammatoire peut d'ailleurs être mis en évidence de par la corrélation positive entre le taux de TNF et le taux de CRP, marqueur de l'inflammation (15).

Lors d'une infection, les bactéries ou champignons vont émettre des signaux de danger stimulant la production de TNF α , qui va lui-même stimuler et activer certains leucocytes, responsables de phagocytose, ce qui permet une activité anti-infectieuse. En inhibant la fixation du TNF sur son récepteur et donc cette propriété anti-infectieuse, on déclenchera certains effets indésirables que nous verrons par la suite.

On note également de multiples effets indirects du TNF α comme un effet pro-coagulant via le fibrinogène, un effet dépressur cardiaque via les radicaux libres, ainsi qu'une perturbation du métabolisme glucidique, ce qui explique que ce facteur soit impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires (16).

B. L'adalimumab

Au vue de son implication dans les mécanismes inflammatoires, il a donc été logique de développer des médicaments qui vont neutraliser le facteur $TNF\alpha$ et permettre ainsi de diminuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients.

1. Structure et généralités

L'adalimumab fait partie de la classe des immunosuppresseurs et plus précisément des anti- $TNF\alpha$. C'est le premier anticorps monoclonal recombinant entièrement humain utilisé en thérapeutique.

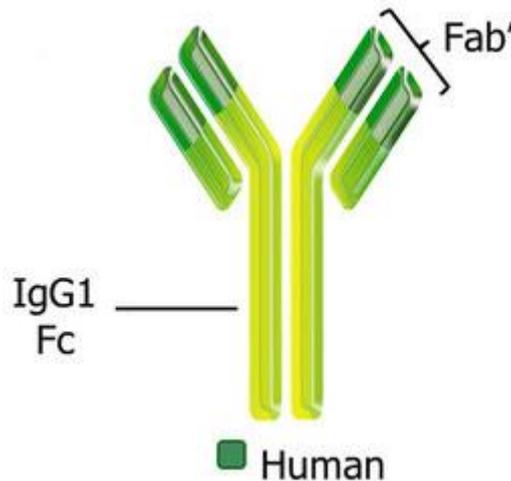


Figure 4: Structure de l'adalimumab (17).

Cet anticorps dérivé de l'IgG1 humaine agit spécifiquement en inhibant le $TNF\alpha$. Comme tous les anticorps, l'adalimumab est constitué :

- d'une région variable Fab (*Fragment Antigen Binding*) avec des chaînes légères et des chaînes lourdes. Cette région permet la reconnaissance antigénique. C'est cette région qui était murine sur les précédents anticorps anti TNF, et qui est pour la première fois 100 % humaine pour l'adalimumab.
- et d'une partie constante Fc (*Fragment Constant*) responsable de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ADCC ou dépendante du complément CDC (Figure 4).

Il contient 1330 acides aminés, pour un poids moléculaire de 148 kD (18).

2. Conception

L'adalimumab, initialement nommé D2E7, a été découvert par la technique de *phage display* c'est-à-dire l'expression des phages. C'est une technique permettant la génération d'anticorps en laboratoire.

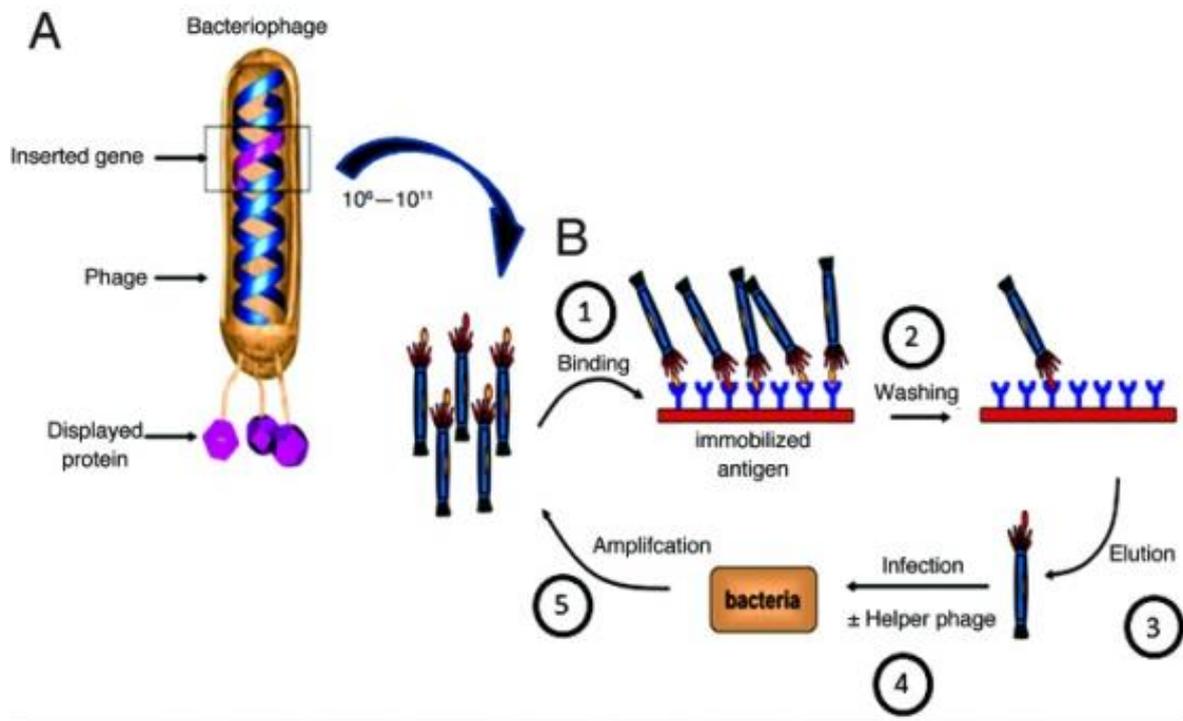


Figure 5: Méthode du *phage display* (19).

Le gène d'intérêt est cloné dans le gène de la protéine 3 de l'ADN du phage, entraînant l'affichage du produit protéique, ici un anticorps, à la surface du phage (Figure 5). Dans le cas de l'adalimumab, une souris a été utilisée et plus précisément l'anticorps murin MAK195, anti-TNF α très puissant. MAK195 a été utilisé comme modèle pour la sélection guidée des domaines variables des anticorps humains.

Deux bibliothèques ont été créées:

- L'une avec le domaine variable de la chaîne lourde de MAK195 combinée à un répertoire de chaînes légères variables humaines
- L'autre avec le domaine variable de la chaîne légère de MAK195 combinée à un répertoire de chaînes lourdes variables humaines.

Ces bibliothèques de phages sont composées de 10^6 à 10^{11} clones chacune qui vont être mise en contact avec le facteur TNF. Les phages non liés sont éliminés par lavage. Les phages liés sont élués, donc mis en solution puis des bactéries *E. coli* sont infectées par ces phages. Cela permet un processus d'amplification puisque chaque *E. coli* va de nouveau produire des clones du phage l'ayant infecté que l'on remet en contact avec le facteur TNF. Ce processus est répété deux à trois fois permettant d'obtenir une plus haute affinité pour le TNF.

Parmi les hybrides sélectionnés, les chaînes variables lourdes et légères humaines ont ensuite été combinées, afin de former une troisième bibliothèque resélectionnée avec le facteur TNF et d'obtenir un anticorps 100 % humain et avec une haute affinité pour le TNF (20). Cet anticorps est l'anticorps 2SD4 ayant une affinité d'environ 15 nM. Il va subir plusieurs optimisations, à travers notamment des modifications de séquence, permettant de réduire le caractère sauvage de l'anticorps et d'augmenter l'affinité pour TNF, et d'aboutir finalement à l'anticorps D2E7 ou adalimumab, avec une affinité d'environ 300 pM pour le TNF et une haute sélectivité (19).

L'adalimumab est ensuite produit grâce à des cellules hôtes, ici des ovaires de hamster chinois transfectés par des vecteurs plasmidiques induisant l'expression de gènes codant pour les chaînes lourdes et légères de l'adalimumab. Les lots d'adalimumab obtenus sont purifiés et subissent plusieurs tests biochimiques pour vérifier qu'ils correspondent aux caractéristiques préalablement définies (21).

C. Pharmacodynamie

Tous les anticorps anti-TNF ont un mécanisme d'action similaire. L'anticorps se lie de façon spécifique au facteur TNF ce qui l'empêche de se fixer à ses récepteurs membranaires p55 et p75. Le facteur TNF est donc neutralisé et ne peut pas induire la cascade pro-inflammatoire. On observe une diminution de l'expression des molécules d'adhésion donc de la diapédèse, ainsi que du recrutement des macrophages, neutrophiles et lymphocytes. En présence du complément, l'adalimumab lyse les cellules exprimant le TNF membranaire (CDC) qui ne sont plus en mesure de synthétiser le facteur TNF (22) (Figure 6).

L'adalimumab est très spécifique et ne se lie pas au facteur TNF β également appelé lymphotoxine α .

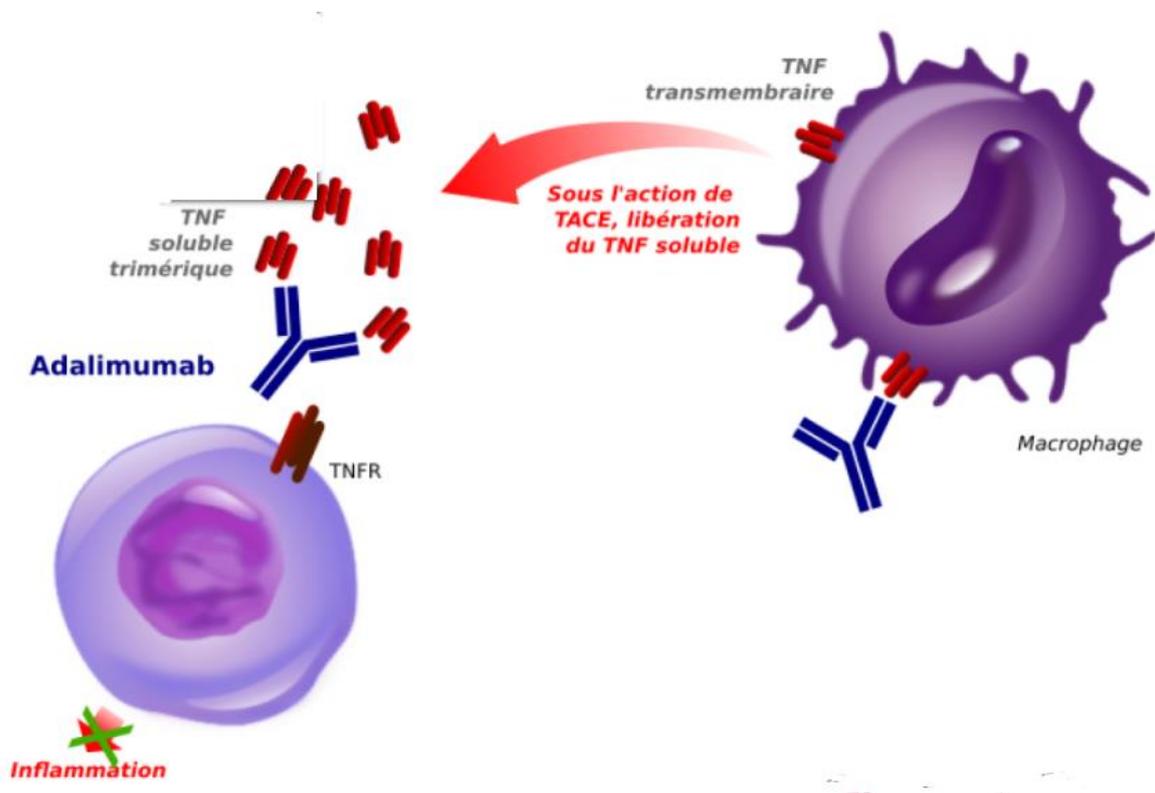


Figure 6: Mécanisme d'action de l'adalimumab (23).

Humira® permet une diminution rapide du taux de CRP, marqueur de phase aiguë de l'inflammation, ainsi que du taux de cytokines sériques pro-inflammatoires (IL-6) et du taux de sédimentation érythrocytaire. Les taux sériques de métalloprotéinases matricielles MMP, responsable du remodelage tissulaire et donc de la destruction du cartilage, ont également diminué après l'induction d'un traitement par Humira® (24).

D. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à travers divers études et notamment dans une étude de 2002 avant sa mise sur le marché. C'est une étude randomisée en double aveugle, avec l'adalimumab versus un placebo et en utilisant des injections uniques d'adalimumab de doses croissantes (0.5 à 10 mg/kg) dans 5 cohortes de 24 patients soit un total de 120 patients, dont 89 sous adalimumab et 31 sous placebo. Pour étudier les paramètres pharmacocinétiques, des analyses de sang ont été faites avant l'injection, juste après, puis à 15 min, 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h puis de façon hebdomadaire jusqu'à 6 semaines, puis bi hebdomadaire jusqu'à 3 mois. Ces échantillons ont ensuite été analysés grâce à la méthode ELISA sandwich (25).

Tableau 3: Paramètres pharmacocinétiques de l'adalimumab (25).

	C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	$AUC_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	$t_{1/2}$, h	Clearance, l/h	Clearance, ml/h/kg	Vss, l	Vss, l/kg
Dose, mg/kg							
0.5	25 (22)	2729 (707)	284 (119)	0.015 (0.006)	0.196 (0.068)	5.3 (1.4)	0.068 (0.013)
1	68 (76)	4363 (1807)	242 (170)	0.017 (0.006)	0.261 (0.089)	5.0 (1.3)	0.075 (0.020)
3	78 (28)	14229 (3703)	267 (90)	0.015 (0.004)	0.225 (0.061)	5.5 (1.4)	0.082 (0.022)
5	144 (46)	32963 (11556)	326 (129)	0.012 (0.004)	0.163 (0.041)	4.7 (1.0)	0.068 (0.014)
10	284 (74)	67115 (17385)	321 (117)	0.012 (0.003)	0.158 (0.038)	4.7 (1.3)	0.065 (0.018)

Cmax: Concentration maximale

AUC: Aire sous la courbe

T1/2: Temps de demi-vie

Clearance: Clairance

VSS: Volume de distribution à l'équilibre

L'effet clinique est rapide, en 24 h à une semaine, avec une efficacité maximale obtenue en 1 à 2 semaines et maintenue pendant 1 à 3 mois. La clairance sérique totale moyenne est de 0,012 à 0,017 l/h soit une élimination relativement lente, et le volume de distribution à l'état d'équilibre varie de 4,7 à 5,5 l ce qui indique que l'adalimumab se retrouve principalement au niveau vasculaire. L'estimation de la demi-vie terminale moyenne varie de 10,0 à 13,6 jours pour les 5 cohortes, avec une demi-vie moyenne globale de 12 jours. L'aire sous la courbe, représentant l'exposition systémique à l'adalimumab, augmente linéairement par rapport à l'augmentation de la dose. La clairance, la demi-vie et le volume de distribution sont indépendants de la dose, indiquant une cinétique linéaire (Tableau 3 et Figure 7).

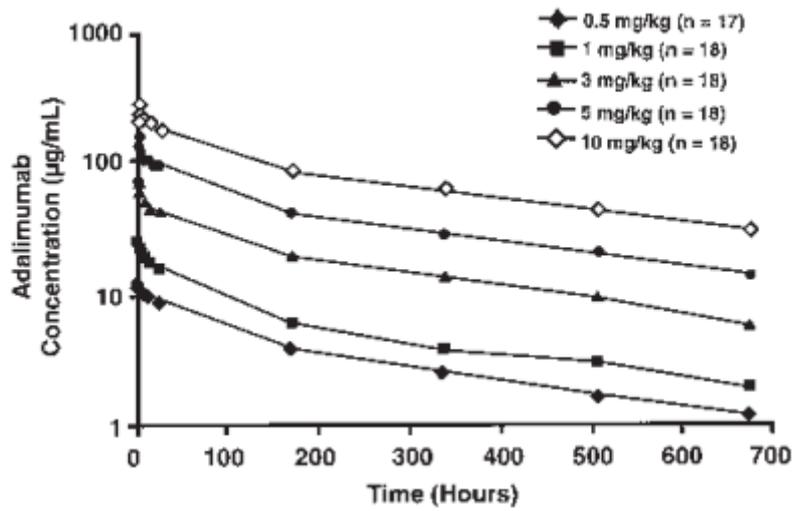


Figure 7 : Concentration d'adalimumab dans le temps après une injection unique (25)

Après une injection unique de 40mg d'adalimumab (soit environ 0.5 mg/kg), l'absorption et la distribution sont lentes, et la biodisponibilité est de 64 % (26).

IV. La place de l'adalimumab dans l'arsenal anti-inflammatoire

A. La polyarthrite rhumatoïde PAR

1. Définition

C'est une pathologie qui s'inscrit dans un contexte d'auto-immunité. Elle fait partie du groupe des rhumatismes inflammatoires. Elle débute par une forme aiguë, puis devient chronique lorsqu'elle n'est pas traitée correctement, avec des poussées inflammatoires. L'inflammation de la membrane synoviale génère de la douleur, puis le cartilage et l'os sont touchés. Cette pathologie mène peu à peu à un handicap fonctionnel et invalidant pour le patient atteint (27).

2. Epidémiologie

Cette pathologie n'est pas rare, elle touche environ 1 % de la population française, soit environ 200000 personnes en France. La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic est de 40 à 50 ans mais peut parfois être plus précoce. Les femmes sont plus touchées que les hommes, avec en moyenne 4 femmes touchées pour 1 homme en Europe (28).

3. Mécanisme physiopathologique

La PAR est caractérisée par un taux élevé de TNF- α dans le liquide synovial causant une synovite. C'est ce facteur qui contribue à la pathologie et à l'inflammation et la destruction des articulations. Bien que cette pathologie soit multifactorielle, l'adalimumab permet d'améliorer remarquablement ces symptômes (18).

4. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la PAR a longtemps reposé sur l'utilisation d'AINS, d'analgésiques, de corticostéroïdes et des DMARDs: *disease modifying antirheumatic drugs* qui sont des médicaments antirhumatismaux, dont le chef de file dans cette indication est le Méthotrexate. On note néanmoins parfois une absence de réponse au Méthotrexate voir l'apparition d'une toxicité. Dans ces cas-là, une thérapie combinée avec l'utilisation de plusieurs DMARDs (comme l'hydroxychloroquine ou le léflunomide) par rapport à un agent unique a permis d'obtenir de meilleurs résultats (29).

Les nouvelles thérapies ont ainsi essayé de cibler les mécanismes impliqués dans la destruction de tissus à long terme. Deux facteurs ont été identifiés comme inducteur de ces mécanismes: l'interleukine 1 (IL-1), une cytokine pro-inflammatoire, et le TNF- α . A partir de ces facteurs ont donc pu être créés des anticorps anti-cytokines chimériques et humanisés ainsi que des récepteurs solubles. Les premiers inhibiteurs de TNF- α utilisés étaient donc l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique, et l'étanercept, une protéine de fusion synthétique. Cependant, l'utilisation à long terme d'agents biologiques dont les constructions ne sont pas humaines peut être limitée par des réactions immunologiques du patient contre ces composants. C'est pourquoi le développement et l'utilisation d'un anticorps 100 % humain a pris tout son intérêt, et a permis à l'adalimumab de prendre une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, afin d'obtenir une faible immunogénicité (25).

Humira® peut être administré en association avec le méthotrexate lorsque que celui-ci en monothérapie n'a pas donné les résultats escomptés, mais cette bithérapie peut également être utilisée en première intention lorsqu'il s'agit d'une PAR sévère et active. En cas d'intolérance au méthotrexate ou de réponse inadaptée, Humira® peut être utilisé en monothérapie, voir même en première intention dans le cas de formes très actives et sévères. Il permet de ralentir les dommages structuraux articulaires et participe à l'amélioration des capacités fonctionnelles. Le SMR dans cette indication est important (5). Dans tous les cas, le traitement de la PAR reste symptomatique et ne permet pas de guérir la maladie.

5. Posologie

La dose initiale recommandée est de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines par voie sous-cutanée, en association avec le MTX. En cas de monothérapie et lorsque le patient répond moins bien qu'auparavant, la posologie peut être augmentée à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. La réponse est généralement observée dans les 12 semaines suivant l'initiation du traitement, et le traitement devra être réévalué si aucune réponse n'a été obtenue après ce délai (30).

B. Le rhumatisme psoriasique (RP)

1. Définition

C'est un rhumatisme inflammatoire chronique invalidant caractérisé par des douleurs inflammatoires avec un dérouillage matinal important ainsi qu'une aggravation des symptômes au repos. Cette pathologie peut toucher différentes zones comme les enthèses (insertion des tendons et ligaments au niveau de l'os), les articulations, le rachis et les dactylites (atteinte d'un doigt ou d'un orteil avec un gonflement important). Ces inflammations sont associées à une atteinte de la peau ou des ongles caractéristiques du psoriasis. Cette pathologie évolue par poussées (31).

2. Epidémiologie

Cette pathologie touche environ 0.05 % à 0.3 % de la population, mais la fréquence est bien plus importante chez les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %). Les deux sexes sont autant touchés. Ce rhumatisme peut survenir tout au long de la vie, mais le pic d'incidence se situe aux alentours de 50 ans. Le rhumatisme est généralement secondaire à l'atteinte dermatologique et le délai d'apparition entre ces deux axes de la pathologie peut être de plusieurs décennies (32).

3. Mécanisme physiopathologique

Il existe une interaction complexe entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux conduisant à une réponse inappropriée et persistante du système immunitaire. Parmi les gènes impliqués, certains produisent des molécules de signalisation intervenant au niveau de la barrière de la peau, d'autres gènes interviennent dans une cascade inflammatoire avec production du facteur NfκB et de l'interféron, et d'autres sont impliqués dans la production de lymphocytes T CD8 et d'interleukine 23 et 17. Les cellules Th1 et Th17 sont largement impliqués dans ce phénomène inflammatoire et vont produire de manière excessive des cytokines inflammatoires telles que IL-1, IL-17, TNFα et IFNγ (33).

4. Stratégie thérapeutique

Le RP repose sur deux types de traitements: les traitements des poussées et les traitements de fond. Les poussées inflammatoires sont généralement traités par des AINS, comme l'ibuprofène ou le kétoprofène. Des médicaments antalgiques peuvent être associés, ainsi que des injections de corticoïdes dans les articulations douloureuses. Les traitements de fond ont pour but de diminuer l'apparition des poussées inflammatoires, ce sont principalement des immunosuppresseurs, réservés en cas d'atteintes modérées ou sévères. Parmi ceux-ci, on retrouve le MTX (voie orale ou injection), la sulfasalazine, le léflunomide, l'aprelimast, les biothérapies anti-interleukine, les inhibiteurs de JANUS Kinase, l'abatacept et les biothérapies anti-TNF(étanercept, golimumab, certolizumab, infliximab et adalimumab). Le choix est donc large, et le prescripteur jugera en fonction de la pathologie et du patient laquelle de ces thérapies sera mise en place (34).

Le traitement par adalimumab est mis en place en cas d'échec ou de réponse inadéquate au traitement à base de MTX, c'est donc un traitement de seconde intention. Les dommages structuraux articulaires périphériques montre une progression ralentie avec l'adalimumab. Le SMR est important dans cette indication. C'est un traitement qui reste symptomatique et non curatif (35).

5. Posologie

La posologie recommandée dans cette indication est de 40 mg toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Comme précédemment, on réévaluera le traitement en cas d'absence de réponse sous 12 semaines (36).

C. La spondylarthrite (SA)

1. Définition

C'est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une atteinte du squelette, très souvent associée à des manifestations extra-articulaires (cutanée, digestive, oculaire) menant à un handicap fonctionnel altérant la qualité de vie du patient atteint. Deux termes sont à distinguer: spondylarthrite qui est une atteinte de la colonne vertébrale (axiale), et spondyloarthrite qui est une atteinte de la colonne vertébrale et des membres (axiale et périphérique). Ce sont des pathologies inflammatoires à médiation immunitaire (37).

2. Epidémiologie

La prévalence se situe entre 0.5 et 1.5 % de la population. Les premiers symptômes apparaissent dans 80 % des cas avant l'âge de 30 ans avec un âge moyen de 26 ans, c'est une pathologie du sujet jeune. La prévalence de la maladie diminue avec l'âge. Bien qu'au niveau mondial les hommes semblent plus touchés (2 hommes pour 1 femme), en France il semble que la répartition soit identiques entre les deux sexes (38).

3. Mécanisme physiopathologique

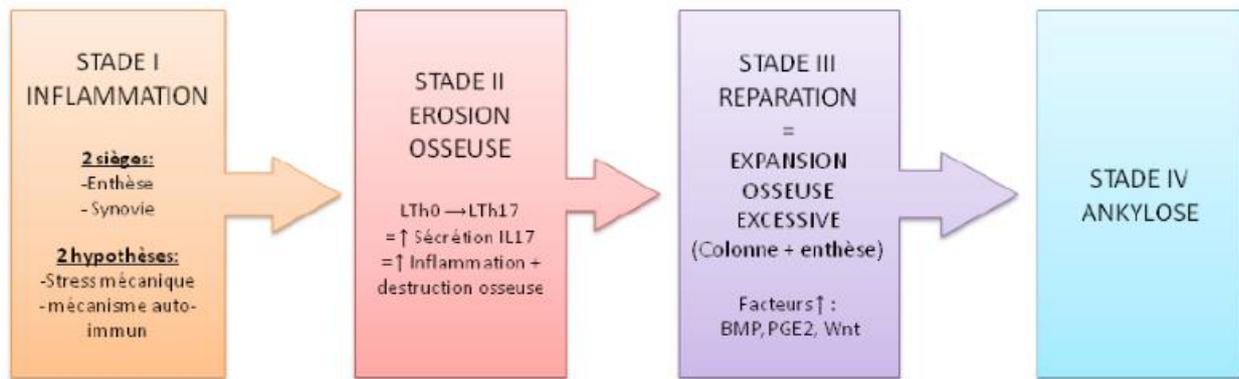


Figure 8: Mécanisme physiopathologique de la spondylarthrite (38)

La spondylarthrite évolue en 4 phases (Figure 8). Tout d'abord on a l'inflammation localisée au niveau de l'enthèse et du tissu synovial. Celle-ci peut être causée par un mécanisme auto-immun ou un stress mécanique augmentant la vascularisation locale ce qui favorise le dépôt d'antigènes bactériens. Ces antigènes sont reconnus par les récepteurs TLR (*Toll like receptor*) conduisant à la production de cytokines inflammatoires comme le $TNF\alpha$, l'IL-1 ou encore l'IL-6. On a ensuite une érosion osseuse suite à l'activation des lymphocytes T par le TLR. Le $TNF\alpha$ augmente la prolifération des synoviocytes. On a ensuite une synthèse osseuse excessive avant d'arriver au stade final qui est l'ankylose, c'est-à-dire une perte partielle ou totale du mouvement propre à une articulation (38).

4. Stratégie thérapeutique

Le traitement a pour but de réduire la douleur et la raideur rachidienne afin de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles. En première intention sont recommandés les AINS à titre symptomatique lors des poussées. Si le résultat n'est pas concluant malgré la dose maximale, on peut changer d'AINS ou associer un antalgique. Les traitements de fond sont la sulfasalazine et le MTX mais ne sont efficaces qu'en cas d'atteinte articulaire périphérique. Les biothérapies anti- $TNF\alpha$ dont Humira® peuvent être utilisées en seconde intention après échec, réponse insuffisante, ou intolérance aux AINS. Le SMR est important dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et dans la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques d'ankylose. Le traitement est à visée symptomatique (39).

5. Posologie

La posologie recommandée dans ces deux formes de spondylarthrite est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Comme précédemment, on réévaluera le traitement en cas d'absence de réponse sous 12 semaines (39).

D. La maladie de Crohn (MC)

1. Définition

C'est une maladie inflammatoire chronique touchant le tractus gastro-intestinal. Les lésions sont segmentaires et peuvent aller de la bouche à l'anus causant des diarrhées, des douleurs abdominales, des saignements rectaux, de la fièvre, une perte de poids et de la fatigue (40). On aura donc une altération de l'état général, ainsi que des lésions ano-périnéales. Tout ceci diminue grandement la qualité de vie du patient. C'est une maladie inflammatoire qui évolue par poussées (41).

2. Epidémiologie

En Europe on compte près d'un million de patients touchés et en France près de 120000. Il existe un gradient Nord-Sud pour cette pathologie, avec plus de patients touchés dans le nord que dans le sud. Ce sont plutôt les adultes jeunes qui sont touchés avec un pic de diagnostic vers 20-25 ans. Il existe des facteurs de risques génétiques mais également environnementaux comme le tabac (41). Les femmes semblent également légèrement plus touchées que les hommes avec 13 femmes pour 10 hommes touchés, mais 10 à 15 % des patients atteints sont des enfants avec un diagnostic vers 12-14 ans (42).

3. Mécanisme physiopathologique

La MC est causée par une inflammation liée à une réponse immunitaire accrue contre les antigènes bactériens présents dans le tractus gastrointestinal bien que toutes les causes ne soient pas connues à ce jour. Les lymphocytes T et B ainsi que les monocytes s'activent. Ces cellules interagissent avec des intégrines, des molécules d'adhésion et certaines chimiokines responsables de la production élevée de cytokines inflammatoires. Dans la muqueuse des patients atteints, on observe un dérèglement du système immunitaire dont une hyperactivité des lymphocytes T qui produisent en excès l'IL-12, l'IFN γ et le TNF α (43).

4. Stratégie thérapeutique

Le traitement est à visée symptomatique, et consiste d'un côté à réduire les symptômes et de l'autre prévenir les poussées. Il y a donc un traitement de fond et un traitement de crise. Il y a également un traitement chirurgical lorsque la situation est plus compliquée, c'est la colectomie partielle avec des anastomoses (44). Le traitement de première intention consiste en des modifications nutritionnelles ainsi que des anti-inflammatoires intestinaux (5-aminosalicylés) et correspond à des poussées d'intensité faible à modérée. En cas d'échec, d'échappement ou de forme plus active, on utilise des corticoïdes par voie systémique. Pour les enfants, ce traitement doit être de courte durée pour ne pas perturber la croissance. On utilise ensuite si nécessaire des immunosuppresseurs ou le MTX hors AMM. La dernière alternative médicamenteuse est les anti-TNF dont Humira® pour les cas de MC sévère ou modérée active. Le SMR est important dans le traitement de la MC modérée active et sévère de l'adulte ainsi que chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent (45).

5. Posologie

Chez les enfants de moins de 40 kg, on injecte 40 mg puis deux semaines après 20 mg d'Humira®. On reste à 20 mg toutes les deux semaines ensuite. Si on a besoin d'obtenir une réponse rapidement, on peut faire une injection de 80 mg puis deux semaines après 40 mg, puis deux semaines après 20 mg que l'on continuera à ce rythme. En cas de réponse insuffisante, on peut injecter 20 mg toutes les semaines.

Chez les enfants de plus de 40 kg et chez l'adulte, on double les doses soit 80 mg puis 40 mg deux semaines plus tard que l'on continue toutes les deux semaines. Pour une

réponse plus rapide, on peut commencer par 160 mg puis 80 mg deux semaines plus tard puis deux semaines plus tard 40 mg que l'on continuera à ce rythme. En cas de réponse insuffisante, on peut injecter 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines (45).

Comme précédemment, on réévaluera le traitement en cas d'absence de réponse sous 12 semaines.

E. Le psoriasis en plaque

1. Définition

C'est une pathologie inflammatoire chronique de la peau. Certaines formes peuvent être bénignes mais d'autres constituent un réel handicap altérant la qualité de vie du patient, avec un retentissement psychologique important. Dans cette pathologie, on retrouve au niveau de la peau des cellules sanguines du système immunitaire dont les lymphocytes qui activent la prolifération des kératinocytes d'où un renouvellement accéléré de l'épiderme avec des cellules encore immatures. Il existe différentes formes de psoriasis (cuir chevelu, ongles, des plis, des muqueuses...) mais l'indication d'Humira® ne concerne que le psoriasis en plaques. Ce nom vient des plaques érythémato-squameuses donc rouges avec des squames blanches qui se détachent (Figure 9). Les zones les plus fréquemment touchées sont les coudes, les avant-bras, les genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu et les ongles. C'est une maladie évoluant par poussées qui durent de quelques semaines à quelques mois.



Figure 9: Photo d'un psoriasis en plaque sur le coude (46)

2. Epidémiologie

Cette pathologie touche 2 à 4 % de la population française soit 1.5 à 3 millions de personnes. On note un âge d'apparition moyen situé entre 20 et 30 ans et autant de femmes que d'hommes sont touchés par le psoriasis en plaque. On observe 30 % des patients atteints qui ont débuté le psoriasis avant l'âge de 20 ans. 80 % des formes sont légères et 20 % sont modérées à sévères. Près de 20 % des patients atteints de psoriasis sont également atteints de rhumatismes psoriasiques. Parmi tous les patients atteints de psoriasis, 90 % sont atteints d'un psoriasis en plaques (47). Il existe une prédisposition génétique et plusieurs facteurs déclenchant dont le stress, les infections (en particulier le VIH), certains médicaments et le soleil dans certains cas. L'alcool et le tabac sont des facteurs aggravants (48).

3. Mécanisme physiopathologique

Suite à un facteur déclenchant, on retrouve un infiltrat inflammatoire composé de cellules dendritiques CD, de macrophages, et de cellules T au niveau du derme, ainsi que des neutrophiles et des lymphocytes T au niveau de l'épiderme. Il y a une augmentation du nombre de capillaire atteignant la surface de la peau responsable du caractère érythémateux des lésions. L'IFN α , l'IL-1, l'IL-6, le TNF α et l'IFN γ stimulent les CD qui s'activent et vont elles-mêmes produire des cytokines inflammatoires dont le TNF α . Les CD migrent dans les ganglions lymphatiques et activent les lymphocytes T CD4 qui migrent vers le derme. Ces lymphocytes T activés produisent diverses cytokines inflammatoires dont le TNF α . La cible de ces cytokines est les kératinocytes conduisant à leur hyperprolifération (49).

4. Stratégie thérapeutique

Les traitements actuels sont symptomatiques, et permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions. On a d'abord les traitements locaux avec les émoullients, les dermocorticoïdes, les analogues de vitamine D3, l'anthraline, les kératolytiques et les rétinoïdes. Les traitements des formes sévères sont systémiques, avec la photothérapie mais limitée dans le temps suite à une toxicité cumulative et un risque carcinogène important. On peut utiliser les rétinoïdes mais seuls ils ont une efficacité moindre, on les associe à la photothérapie permettant une synergie d'action. On utilise ensuite la ciclosporine ou le MTX qui est le traitement de référence des

formes étendues ou sévères. Les biothérapies dont l'adalimumab sont réservées en seconde intention en cas d'échec, d'intolérance, ou de contre-indication aux autres traitements systémiques (Figure 10). Le stratégie de traitement est rotationnelle selon les caractéristiques du patient, de la pathologie, et du traitement (EI, tolérance, efficacité..) (50).

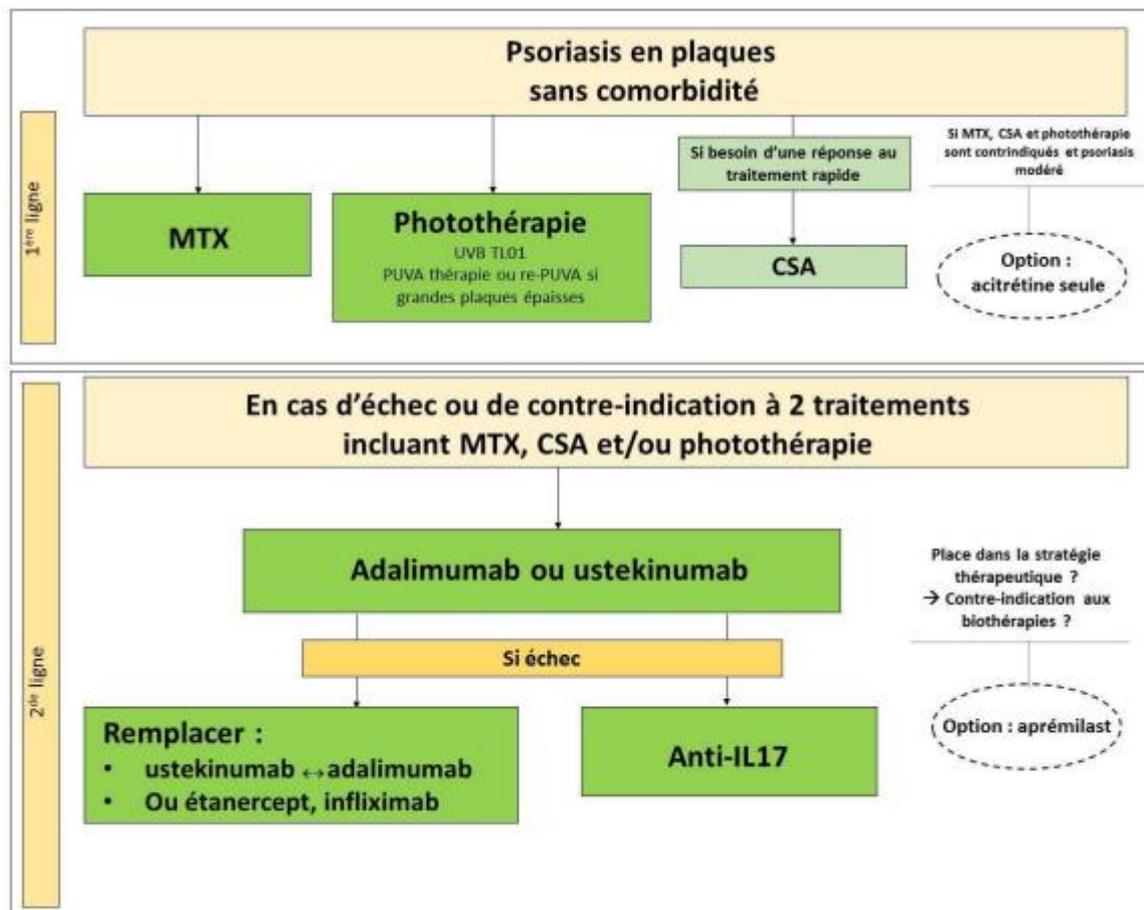


Figure 10: Stratégie thérapeutique du psoriasis en plaque (51)

L'adalimumab est un traitement de première intention après échec des traitements locaux chez les enfants à partir de 4 ans et peut être aussi utilisé en seconde intention après échec de la phototherapie. Le SMR d'Humira® est important dans l'indication du psoriasis en plaque (52).

5. Posologie

Pour la population pédiatrique, la posologie recommandé d'Humira® est de 0.8 mg/kg jusqu'à un maximum de 40 mg toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines. Les doses sont donc établies en ml en fonction du poids résumées dans le tableau suivant pour une utilisation plus pratique (Tableau 4).

Tableau 4: Posologie pédiatrique d'Humira® dans le psoriasis en plaque (52)

Poids corporel total (kg)	Dose en millilitres (ml)
13-16	0,2 mL (10 mg)
17-22	0,3 mL (15 mg)
23-28	0,4 mL (20 mg)
29-34	0,5 mL (25 mg)
35-40	0,6 mL (30 mg)
41-46	0,7 mL (35 mg)
47+	0,8 mL (40 mg)

Pour la population adulte, on débute le traitement par une dose de 80 mg, puis une seconde dose de 40 mg une semaine plus tard, puis 40 mg toutes les deux semaines. Pour les enfants comme pour les adultes, la poursuite du traitement après 16 semaines chez un patient n'ayant pas répondu devra être reconsidérée. Chez l'adulte, au-delà de ces 16 semaines, en cas de réponse insuffisante on peut augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les 2 semaines. Si une réponse suffisante est obtenue, on peut revenir à la posologie initiale (53).

F. L'arthrite juvénile idiopathique de l'enfant et de l'adolescent

1. Définition

Le terme d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) désigne un groupe de pathologies rhumatismales chroniques débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines. Le diagnostic est clinique et on retrouve de la fièvre, une arthrite, une éruption, une adénopathie, une splénomégalie, une raideur de l'articulation, et une iridocyclite (inflammation de la chambre antérieure et du vitré antérieur de l'œil). L'AJI peut être oligoarticulaire, polyarticulaire, psoriasique, indifférenciée, systémique ou liée à l'enthésite. Les indications couvertes par Humira® sont l'arthrite liée à l'enthésite touchant préférentiellement les membres inférieurs de manière asymétrique, et l'arthrite polyarticulaire qui touche au moins 5 articulations de manière bilatérale et avec présence ou non de facteurs rhumatoïdes. Ces pathologies peuvent parfois avoir des impacts sur la croissance et les douleurs altèrent la qualité de vie de l'enfant (54). Le terme idiopathique signifie que les causes de cette pathologie restent inconnues à ce jour.

2. Epidémiologie

Pour l'AJI polyarticulaire sans facteur rhumatoïde, on compte 4.5 à 60 enfants atteints pour 100000 enfants avec 2 à 4 filles touchées pour 1 garçon. Cette forme débute souvent entre 1 et 3 ans ou entre 9 et 14 ans. Pour l'AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde, on compte 0.3 à 9 enfants atteints pour 100000 enfants avec 7 à 9 filles touchées pour 1 garçon. Cette forme débute entre 10 et 12 ans et est une maladie auto-immune. Pour l'arthrite liée à l'enthésite, on compte 1.5 à 45 enfants atteints pour 100000 enfants et représente 10 % des AJI. 70 % des patients atteints par cette forme sont des garçons âgés de 8 ans ou plus et il existe parfois des facteurs déclenchants de type infectieux (55).

3. Mécanisme physiopathologique

L'AJI polyarticulaire avec facteurs rhumatoïdes est une forme juvénile de PAR, tandis que l'arthrite liée à l'enthésite est une forme juvénile de spondylarthrite. Les mécanismes ne sont pas clairement définis dans cette pathologie mais on observe tout de même des facteurs génétiques et environnementaux. En effet, les infections, le stress et les traumatismes sont considérés comme favorisant l'apparition de cette pathologie et le système génétique HLA semblent être impliqué. Les lymphocytes T vont être activés et sécrètent des cytokines responsables d'une destruction articulaire et de l'activation des macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires: IL-1, IL-6 et TNF α . Ces cytokines stimulent les marqueurs de phase aiguë de l'inflammation comme CRP et le taux de sédimentation érythrocytaire. Cliniquement, on obtient une inflammation aiguë des articulations et du liquide synovial (56).

4. Stratégie thérapeutique

Il n'y a pour le moment pas de traitement curatif de cette pathologie. Le traitement est symptomatique et a pour but de lutter contre l'inflammation, de soulager les douleurs, de prévenir et ralentir les lésions articulaires ainsi que les lésions ophtalmologiques. En première ligne, on utilise des traitements d'action immédiate qui sont les AINS et les corticoïdes pouvant être injectés par infiltration intra-articulaire. En cas d'échec ou de résultats insuffisants, on peut associer un traitement de fond: le MTX ou la sulfasalazine en première intention, et en cas d'échec ou d'intolérance, on utilise les anti-TNF α en seconde intention seul ou en association avec le MTX. Humira® a l'AMM

pour l'AJI polyarticulaire à partir de 2 ans et l'arthrite liée à l'enthésite à partir de 6 ans. Le SMR d'Humira® est considéré comme important dans ces deux indications.

5. Posologie

Pour l'AJI polyarticulaire de 2 à 12 ans, la posologie recommandée d'Humira® est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose maximale de 20 mg pour les patients de 2 à 4 ans et 40 mg maximum pour les patients de 4 à 12 ans (Tableau 5). Cette injection se fera toutes les deux semaines. Pour l'arthrite liée à l'enthésite, les posologies sont les mêmes.

Tableau 5: Posologie pédiatrique d'Humira® dans l'AJI polyarticulaire et l'arthrite liée à l'enthésite (57)

Taille (cm)	Poids corporel total (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

* La dose unique maximale est de 40 mg (0,8 ml)

Pour l'AJI polyarticulaire de 13 à 17 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les deux semaines quel que soit la surface corporelle. On réévaluera le traitement en cas d'absence de réponse après 12 semaines (58).

G. La rectocolite hémorragique (RCH)

1. Définition

C'est une maladie inflammatoire chronique idiopathique affectant le colon et également appelée colite ulcéreuse. L'inflammation commence par le rectum et s'étend progressivement aux segments proximaux du colon. Le symptôme principal est des diarrhées sanglantes chroniques. Cette pathologie entraîne une invalidité, avec des symptômes pouvant être une incontinence, la fatigue, l'écoulement de mucus, des

défécations nocturnes, des douleurs abdominales, de la fièvre et une perte de poids. Cette maladie inflammatoire évolue par poussées (59).

2. Epidémiologie

C'est une pathologie multifactorielle, avec des prédispositions génétiques, des défauts de la barrière épithéliale, une dérégulation du système immunitaire, et des facteurs environnementaux. Les deux sexes sont touchés de manière égale. L'âge d'apparition de la maladie est généralement entre 30 et 40 ans bien que les enfants puissent également être touchés. En Europe, on compte 505 patients atteints pour 100000 habitants avec une incidence qui augmente au fil du temps (59).

3. Mécanisme physiopathologique

C'est une pathologie idiopathique, on ne connaît donc pas exactement les causes de cette pathologie. On constate un défaut de la barrière épithéliale avec moins de mucines et de jonctions serrées entraînant une absorption importante des antigènes luminaux, ainsi qu'un nombre important de cellules dendritiques activées dans la muqueuse. On observe également des lymphocytes T exerçant une action cytotoxique sur les cellules épithéliales (60). La réponse est de type Th2 avec une activation des cellules NKT produisant de l'IL-13 et de l'IL-5. Cette activation stimule les cellules de l'immunité innée telles que les macrophages, les cellules épithéliales ou encore les mastocytes entraînant la production de cytokines inflammatoires telles que TNF α , IL-1 et IL-6 expliquant l'inflammation (61).

4. Stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions, il n'existe pas de traitement curatif de la RCH à ce jour. La stratégie thérapeutique est ascendante. On utilise d'abord des traitements oraux et topiques en association tel que les 5-aminosalicylés, les corticoïdes, et les immunosuppresseurs. En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements, on pourra utiliser les anti-TNF comme Humira® en seconde intention dans les formes actives modérées à sévères pour les adultes et sévères pour les enfants. On utilise également la ciclosporine hors AMM. Enfin pour

les formes sévères, on opte pour le traitement chirurgical. Le SMR est important dans cette indication (62),(63).

5. Posologie

Chez l'adulte, on commence par une dose initiale de 160 mg (2 injections de 80 mg le même jour ou 1 injection pendant 2 jours consécutifs), puis une injection de 80 mg deux semaines plus tard. Après cette phase d'induction, la posologie d'entretien sera de 40 mg toutes les deux semaines et les corticoïdes pourront être diminués progressivement. En cas de diminution de la réponse, on peut augmenter la posologie à 40mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. Le traitement devra être réévaluer en cas d'absence de réponse après un délai de 2 à 8 semaines (62),(63). Pour les enfants de 6 à 17 ans, les posologies sont indiquées dans le tableau suivant (Tableau 6) et seront fonction du poids de l'enfant:

Tableau 6: Posologie pédiatrique d'Humira® dans la RCH (64)

Poids du patient	Dose d'induction	Dose d'entretien à partir de la semaine 4'
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg à la semaine 0 (deux injections de 40 mg le jour de l'induction, ou une injection de 80 mg) et• 40 mg à la semaine 2 (une seule injection de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg toutes les deux semaines
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg le jour de l'induction, ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours, ou deux injections de 80 mg le jour de l'induction, ou une injection de 80 mg par jour pendant deux jours) et• 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg le jour de l'injection, ou une injection de 80 mg)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg toutes les deux semaines

H. Hidrosadénite suppurée de l'adulte (HS)

1. Définition

L'HS également appelée maladie de Verneuil est une affection folliculaire cutanée inflammatoire chronique, se manifestant par des nodules et des abcès profonds récurrents douloureux. Ces lésions sont localisées au niveau des zones riches en glandes apocrines, tel que les zones axillaires, l'aîne, les zones périanales, périnéales, et inframammaires (65). Le patient peut présenter des sensations de brûlures ou de picotement, un prurit, de la chaleur et/ou une hyperhidrose. Cette pathologie cause donc une invalidité et les douleurs, l'écoulement malodorant ainsi que les cicatrices

altèrent grandement la qualité de vie des patients. Cette pathologie évolue par poussées.

2. Epidémiologie

Il existe des prédispositions génétiques mais également des facteurs environnementaux. Les personnes souffrant de surpoids ou d'obésité sont plus touchés, c'est un facteur de risque. On note parmi ces facteurs de risque le tabac et également les influences hormonales. Ce dernier point explique que l'on a un homme touché pour trois femmes. La prévalence est de 1 à 4 % avec un âge d'apparition entre la puberté et l'âge de 40 ans (65).

3. Mécanisme physiopathologique

La pathogénèse exacte de l'HS n'a pas encore été totalement démontrée. L'occlusion et l'inflammation du follicule pileux ainsi que le dérèglement du système immunitaire sont nécessaires pour déclencher l'HS. Une infection bactérienne peut aggraver l'HS. L'occlusion folliculaire entraîne la rupture et la propagation du contenu folliculaire (bactéries, kératine) dans le derme. Les lymphocytes et les neutrophiles vont réagir à ce contenu et provoquer une inflammation responsable d'un abcès. La voie de signalisation Notch permet de maintenir la gaine racinaire du follicule pileux. La déficience de cette voie entraîne la conversion du follicule en kyste épidermique stimulant les cellules de l'immunité innée grâce aux récepteurs TLR situés sur les macrophages et les cellules dendritiques. On retrouve donc des niveaux élevés de TNF α , IL-1 et IL-17. Le taux de TNF α est corrélé de manière positive à la gravité de la maladie. La libération du contenu folliculaire maintient cette inflammation de façon chronique (66).

4. Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de traitement curatif de cette pathologie mis à part la chirurgie. Le but du traitement est d'atténuer voire de supprimer les symptômes, de réduire la fréquence et la sévérité des poussées afin d'améliorer la qualité de vie. La PEC est pluridisciplinaire et repose en premier lieu sur des règles hygiéno-diététiques, l'amélioration de la douleur et la gestion du retentissement psychologique. Le traitement d'attaque des poussées repose sur une antibiothérapie probabiliste de

courte durée par une association amoxicilline acide clavulanique ou de pristinamycine. On recherche le germe en cas de fièvre. L'antibiothérapie peut être utilisée en prophylaxie secondaire et en préopératoire. En cas de poussée, on doit faire une toilette à l'eau et au savon en premier lieu. Dans les formes modérées, on utilise l'antibiothérapie et l'incision-drainage à visée antalgique. Un traitement prophylactique à base de cyclines ou de cotrimoxazole peut ensuite être instauré. Humira® est un traitement de seconde intention en cas d'échec de l'antibiothérapie ou en association avec celle-ci, et durant le traitement le patient devra nettoyer quotidiennement les lésions grâce à un antiseptique topique. Le SMR est faible dans cette indication (67).

5. Posologie

On débute par une dose de 160 mg, généralement administrée sous 2 injections de 80mg le même jour ou sur deux jours consécutifs, puis d'une dose de 80 mg deux semaines plus tard. Enfin deux semaines plus tard on administrera 40 mg toutes les semaines ou 80 mg que l'on poursuit toutes les deux semaines. On réévaluera le traitement en cas d'absence d'amélioration après 12 semaines (67).

I. Uvéite

1. Définition

L'uvéite désigne le processus inflammatoire de l'uvée, partie de l'œil composée de l'iris, du corps ciliaire, et de la choroïde (Figure 11).

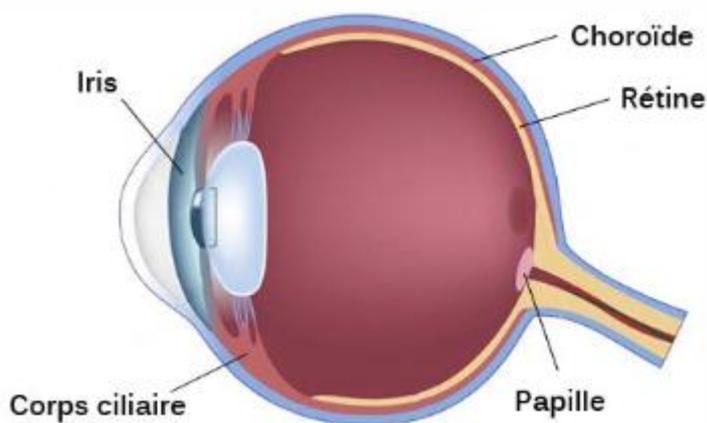


Figure 11: Anatomie de l'œil (68)

L'uvéite est subdivisée en 4 types: antérieure, intermédiaire, postérieure et panuvéite. Les symptômes sont la douleur, l'injection conjonctivale, une vision floue, une sensibilité à la lumière voire la perte totale de la vision. L'uvéite antérieure touche principalement le segment antérieur, l'intermédiaire touche la cavité vitrénne, la postérieure touche la rétine et la choroïde et la panuvéite touche toutes les couches. Humira peut être utilisée dans toutes les localisations si l'uvéite est non infectieuse. L'uvéite est souvent consécutive à des troubles systémiques comme l'AJI, la sclérose en plaque, les MICI, ou encore le lupus (69). Ce trouble altère grandement la qualité de vie du patient.

2. Epidémiologie

C'est une pathologie très souvent idiopathique, mais associée à des processus traumatiques, inflammatoires et/ou infectieux. On dénombre environ 58 cas pour 100000 habitants, et la prévalence chez les femmes semble être légèrement plus élevée bien que cela dépendent de l'âge, de l'emplacement anatomique de l'uvéite, de l'histopathologie et de l'étiologie. L'uvéite peut toucher des personnes de tout âge. L'uvéite antérieure est la plus fréquente et représente environ 50 % des cas d'uvéite (69),(70).

3. Mécanisme physiopathologique

Le processus de l'uvéite n'est pas encore bien défini. Les macrophages jouent un rôle primordial dans la réponse immunitaire oculaire et va permettre de synthétiser des cytokines inflammatoires dont TNF α , de même que les lymphocytes T CD4. La réponse Th1 est pro-inflammatoire et permet également la synthèse de plusieurs cytokines inflammatoires dont TNF α (71). Les cellules épithéliales pigmentaires intraoculaires possèdent des récepteurs TNFR1 et TNFR2 et peuvent également produire du TNF α et des métalloprotéinases matricielles qui clivent les formes membranaires du TNF α afin d'en faire des formes solubles circulantes dans l'œil (72). Dans l'uvéite, ces cellules sont plus sollicitées en raison du contexte inflammatoire et les taux de cytokines inflammatoires, et surtout de TNF α sont très élevés.

4. Stratégie thérapeutique

Pour l'uvéite antérieure chronique, Humira® est indiqué chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent. Dans cette indication, on utilise en premier lieu la corticothérapie topique ou systémique. En cas d'échec ou d'intolérance, on utilise un traitement immunosuppresseur hors AMM comme le MTX, l'azathioprine ou la ciclosporine. Humira® est un traitement de 3^{ème} intention en association avec le MTX et les corticoïdes en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements précédents. Le SMR est modéré (7).

Pour les uvéites intermédiaires, postérieures et les panuvéites de l'adulte, le traitement de référence est également la corticothérapie locale, péri-oculaire, par injection intravitréenne ou orale. En cas d'échec ou de besoin d'épargne cortisonique, on associe des immunosuppresseurs dont le choix se fait en fonction de la pathologie sous-jacente. Humira® est un traitement de seconde intention après la corticothérapie, et est associé ou non à un immunosuppresseur. Le SMR est important (6).

5. Posologie

Pour l'uvéite antérieure, Humira® est indiqué chez les enfants et dépend du poids corporel. Pour les enfants de moins de 30 kg, on injecte une dose d'initiation de 40 mg puis une semaine après on débute le traitement à la dose d'entretien de 20 mg toutes les deux semaines. Pour les enfants de plus de 30 kg, on double la dose soit 80 mg à l'initiation puis une semaine après 40 mg qui est la dose d'entretien toutes les deux semaines (7). Pour l'adulte, en cas d'uvéite intermédiaire, postérieure ou de panuvéite, on aura les mêmes doses que pour l'enfant de plus de 30 kg. Les doses de corticoïdes seront progressivement diminuées deux semaines après l'instauration d'Humira®.

V. Etudes cliniques

Dans cette partie, je vais vous présenter une étude clinique par indication. J'ai sélectionné ces études car elles ont un intérêt majeur dans l'utilisation d'Humira®. Nous verrons de manière détaillée la première étude, puis nous parlerons surtout des résultats obtenus pour les études suivantes.

A. La PAR

Je vais vous présenter ici une des premières études sur Humira® qui porte sur la PAR. C'est une étude de phase I randomisée, en double aveugle concernant 120 patients et qui a été approuvée par le comité d'éthique en 2002. Les patients avaient au moins 18 ans, avec un âge moyen de 53 à 59 ans. Les critères d'exclusion étaient : un poids supérieur à 100 kg, un traitement corticoïde dans les 4 semaines précédentes, une chirurgie articulaire dans les deux derniers mois, et un traitement par un médicament biologique dans les 12 derniers mois. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau 7: Caractéristiques et données démographiques des patients de l'étude

Demographic Characteristics	Adalimumab, mg/kg						Total
	Placebo	0.5	1	3	5	10	
No. patients	31	17	18	18	18	18	120
Sex, n (%)							
Male	9 (29)	7 (41)	8 (44)	10 (56)	3 (17)	6 (33)	43 (36)
Female	22 (71)	10 (59)	10 (56)	8 (44)	15 (83)	12 (67)	77 (64)
Age, yrs*	55 ± 11 (31–75)	54 ± 15 (26–72)	58 ± 8 (42–76)	54 ± 11 (24–71)	59 ± 12 (39–76)	53 ± 16 (24–80)	55 ± 12 (24–80)
Weight, kg, median							
Male	81.0	80.0	71.5	73.5	86.0	82.5	80.0
Female	62.5	72.5	58.5	57.0	63.0	67.0	64.0
RA duration, yrs†	11.9	11.0	11.2	10.8	14.5	8.9	11.5
Patients taking previous DMARD at baseline, n (%)	30 (97)	16 (94)	18 (100)	17 (94)	17 (94)	17 (94)	115 (96)
Previous DMARD, n†	3.7	3.6	3.9	3.9	4.4	3.9	3.9
Patients taking concomitant corticosteroids, n (%)	24 (77.4)	9 (52.9)	14 (77.8)	12 (66.7)	14 (77.8)	12 (66.7)	85 (70.8)
Patients taking concomitant NSAID, n (%)	21 (67.7)	16 (94.1)	13 (72.2)	10 (55.6)	16 (88.9)	13 (72.2)	89 (74.2)

Les différentes caractéristiques sont: le sexe des patients, leur âge, leur poids, la durée de la PAR, le taux de patients ayant eu en première ligne des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie, ceux prenant des traitements corticoïdes en même temps et ceux prenant des AINS en même temps (Tableau 7). Cette étude compare l'adalimumab par injection intraveineuse unique à un placebo. On a cinq cohortes de 24 patients avec des doses croissantes d'adalimumab allant de 0.5 mg/kg à 10 mg/kg pour 18 patients et 6 patients sous placebo, sauf pour le groupe

de 0.5 mg/kg où il y avait 17 patients sous adalimumab et 7 patients sous placebo. Les scores permettant d'évaluer la réponse clinique ont été définis par la ligue européenne contre les rhumatismes et par l'*American College of Rheumatology*. Il n'y avait pas de différences notables concernant les précédentes thérapeutiques entre les différentes cohortes ni entre le groupe sous placebo et les groupes sous adalimumab. L'étude commençait par le groupe au dosage le plus bas, puis si aucun effet indésirable n'avait été constaté, la cohorte avec le dosage supérieur pouvait commencer l'injection. Les examens étaient hebdomadaires pendant au moins 4 semaines, et jusqu'à ce que l'état du patient se détériore. Lors des examens, la sensibilité de 53 articulations était évaluée ainsi que la présence ou non d'œdèmes sur 44 articulations.

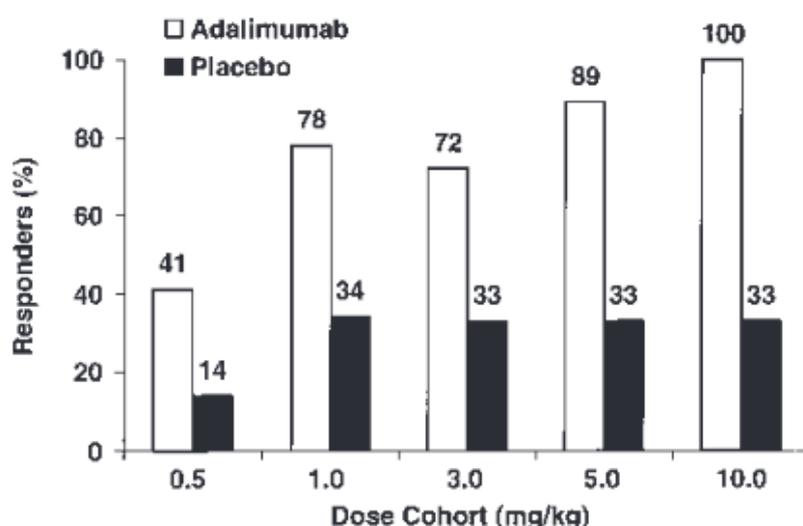


Figure 12: Taux de réponse au traitement par adalimumab(25)

Après 4 semaines, cette étude indique une réponse positive au traitement chez 29 % des patients sous placebo contre 41 %, 78 %, 72 %, 89 % et 100 % respectivement dans les groupes de 0.5, 1, 3, 5 et 10 mg/kg sans qu'aucune différence des fréquences des effets indésirables n'ait été rapporté (Figure 12). Le traitement par adalimumab est sûr et bien toléré à des doses allant jusque 10 mg/kg en injection unique.

Dans le tableau suivant, les données concernant l'efficacité de l'adalimumab ont été regroupées. Un score de 0 signifie qu'il n'y a ni amélioration ni dégradation de l'état du patient. Un score négatif signifie une régression des symptômes et donc une amélioration clinique, un score positif signifie que les symptômes se développent et donc une aggravation de la pathologie (Tableau 8). L'injection d'adalimumab permet un début d'effet clinique après 24 h à 1 semaine, avec une efficacité maximale entre 1 et 2 semaines. Les effets peuvent perdurer jusque trois mois (25).

Tableau 8: Score d'activité de la PAR selon la dose d'adalimumab (25)

	Adalimumab Dose Cohort, mg/kg				
	0.5	1	3	5	10
No. Patients					
Adalimumab	17	18	18	18	18
Placebo	6	6	6	6	
Mean DAS (95% CI) at baseline					
Adalimumab	5.14 (4.72, 5.55)	5.81 (5.32, 6.31)	5.35 (4.93, 5.77)	4.93 (4.53, 5.32)	5.63 (5.09, 6.17)
Placebo	5.24 (4.59, 5.89)	4.69 (3.70, 5.68)	5.79 (3.84, 7.74)	5.24 (4.05, 6.42)	
Mean difference in DAS (95% CI) from baseline					
24 hours					
Adalimumab	-0.25 (-0.49, -0.01)	-0.81 (-1.10, -0.53)	-0.49 (-0.76, -0.22)	-0.33 (-0.64, -0.02)	-0.72 (-1.00, -0.43)
Placebo	-0.02 (-0.27, 0.24)	-0.45 (-1.30, 0.39)	-0.22 (-0.66, 0.23)	-0.36 (-0.95, 0.23)	0.16 (-0.12, 0.44)
Day 8					
Adalimumab	-0.76 (-1.12, -0.39)	-1.28 (-1.58, -0.97)	-1.50 (-1.88, -1.13)	-1.21 (-1.69, -0.74)	-1.29 (-1.85, -0.73)
Placebo	-0.32 (-1.16, 0.51)	-0.04 (-0.84, 0.76)	-0.16 (-1.05, 0.72)	-0.31 (-1.21, 0.59)	0.42 (-0.10, 0.93)
Day 15					
Adalimumab	-0.82 (-1.31, -0.33)	-1.37 (-1.77, -0.97)	-1.45 (-1.87, -1.04)	-1.19 (-1.69, -0.68)	-1.50 (-1.88, -1.13)
Placebo	-0.34 (-0.88, 0.21)	0.15 (-0.52, 0.83)	0.10 (-0.94, 1.15)	-0.16 (-1.37, 1.05)	0.12 (-0.77, 1.01)
Day 22					
Adalimumab	-0.35 (-0.88, 0.18)	-1.14 (-1.58, -0.71)	-1.27 (-1.73, -0.81)	-1.56 (-2.13, -0.99)	-1.53 (-1.99, -1.08)
Placebo	0.04 (-0.48, 0.56)	0.38 (-0.06, 0.82)	0.34 (-0.21, 0.89)	0.16 (-0.68, 1.00)	0.32 (-1.44, 2.08)
Day 29					
Adalimumab	0.16 (-0.32, 0.64)	-0.81 (-1.31, -0.31)	-1.05 (-1.54, -0.55)	-1.52 (-2.08, -0.96)	-1.08 (-1.54, -0.62)
Placebo	0.22 (-0.24, 0.68)	0.38 (-0.42, 1.19)	0.30 (-0.55, 1.15)	0.04 (-0.87, 0.94)	0.37 (0.04, 0.71)

Les résultats de cette étude ne laissent pas de doute quant à l'efficacité et à la sécurité de l'adalimumab dans le traitement de la PAR. Les effets pour une dose de 0.5 mg/kg ainsi que la durée de la réponse sont néanmoins moins marqués que pour les autres groupes.

La PAR est la première pathologie pour laquelle l'adalimumab a obtenu l'AMM, il existe donc une multitude d'études à ce sujet. Par exemple, l'étude DE009 et l'étude DE019 ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de plusieurs doses d'adalimumab associé au MTX en comparant les données à celle du MTX seul (73) (74). L'étude DE011 a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab en injection bimensuelle comparé à un placebo (75). L'étude AMPLE a permis de démontrer la non-infériorité de l'adalimumab par rapport à l'abatacept (76). L'étude STAR a évalué les effets indésirables de l'adalimumab en monothérapie versus placebo (77).

B. Le rhumatisme psoriasique

L'étude ADEPT se déroule sur 24 semaines suivi d'une phase d'extension de 24 semaines et permet d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab dans le RP. C'est une étude randomisée en double aveugle d'adalimumab seul ou en association avec le MTX versus un placebo. Les patients devaient avoir au moins 3 articulations gonflées et douloureuses et ont été suivis à l'aide des effets cliniques et de radiographies jusqu'à la semaine 48, où les dernières radiographies ont été comparées aux précédentes. 313 patients ont été inclus dans cette étude dont 151 sous adalimumab et 162 sous placebo, et 285 d'entre eux ont été inclus dans la phase d'extension. Les patients ont reçu pendant 24 semaines soit Humira® 40 mg toutes les deux semaines, soit un placebo. Cette étude montre une nette amélioration des symptômes, ainsi qu'une inhibition de la progression radiographique de la pathologie mesurée par le score de Sharp modifié et démontre la supériorité clinique d'Humira®. Le profil de sécurité a également été étudié. Les résultats sont définis grâce à l'ACR20 50 et 70, soit le taux de patients ayant 20, 50 ou 70% d'amélioration de la douleur, des marqueurs, et de l'appréciation du patient. A la semaine 48, ces scores sont de 56 %, 44 % et 30 % respectivement pour l'ACR20, 50 et 70 et montre une supériorité d'Humira® par rapport au placebo (78),(79) (Figure 13).

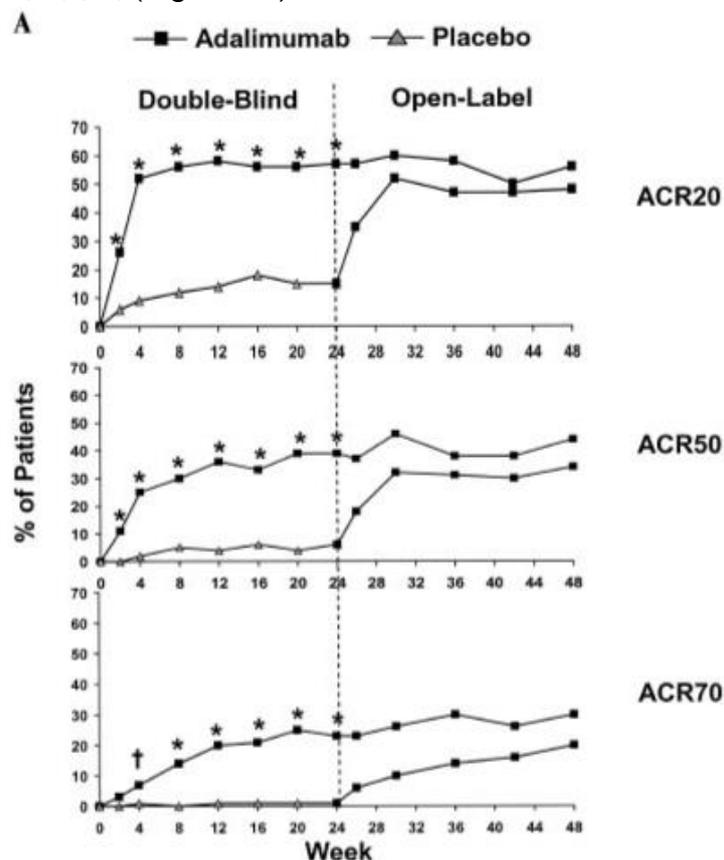


Figure 13: ACR20, 50 et 70 de l'adalimumab dans le traitement du RP (78)

C. La spondylarthrite

L'étude que j'ai choisie dans cette indication est l'étude ATLAS. C'est la plus grande étude dans cette indication pour Humira®. C'est une étude randomisée en double aveugle pendant 24 semaines suivi d'une phase d'extension de 80 semaines. 315 patients ont été inclus dans cette étude. Le critère de jugement principal est l'ASAS20 à la 12^{ème} semaine, c'est-à-dire que le patient est considéré comme répondeur s'il présente une amélioration de 20 % minimum d'au moins 3 des items suivants: mobilité fonctionnelle évaluée par le patient lui-même, le score de la douleur, la degré d'inflammation et l'appréciation globale par le patient (Tableau 9). Les patients ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines ou un placebo (80).

Tableau 9: Score ASAS 20 des patients dans l'étude ATLAS (81)

	Placebo (n=107)	HUMIRA (n=208)
ASAS 20 à 12 semaines	22 (20,6%)	121 (58,2 %)
ASAS 20 à 24 semaines	20 (18,7%)	105 (50,5 %)

Il y a une différence statistiquement significative sur le taux de réponse en faveur d'Humira®. De plus, l'ampleur de l'amélioration a été maintenue pendant 2 ans.

Il y a également eu l'étude ABILITY-1 qui porte sur 3 ans, l'amélioration clinique a permis de démontrer la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo (5).

D. La maladie de Crohn

J'ai choisi ici l'étude CHARM qui est une étude randomisée en double aveugle de 56 semaines portant sur l'efficacité d'adalimumab versus un placebo. Si les patients prenaient un traitement de fond biologique, celui-ci devait être arrêté au moins 12 semaines avant le début de l'étude. Cette étude inclut 854 patients recevant 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg à la semaine 2. Les patients ont ensuite été randomisés dans 3 groupes: 40 mg/semaine, 40 mg/ 2 semaines et le groupe placebo. Après 12 semaines, les patients du groupe placebo non répondant ou présentant une poussée pouvait être traités par adalimumab. Le critère de jugement principal est le score CDAI (*Chron's disease Activity index*) prenant en compte le nombre hebdomadaire de selles

liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être, les fistules, les uvéites, la masse abdominale, la prise d'antidiarrhéique ou encore la prise de poids (82) (Tableau 10).

Tableau 10: Score CDAI pour la MC (5)

- CDAI < 150 : MC inactive (rémission)
- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées
- 300 > CDAI > 450 : poussées plus sévères
- 450 > CDAI : poussées très sévères (MC sévère)
- 220 > CDAI > 450 : MC modérée à sévère.

A partir de la semaine 8, les taux de rémissions étaient supérieurs dans les groupes sous adalimumab par rapport au placebo. A la semaine 26, une rémission clinique a été obtenue chez 40 % des patients sous adalimumab toutes les deux semaines et chez 46 % des patients sous adalimumab toutes les semaines, contre 17 % dans le groupe placebo. A la semaine 56, le pourcentage de maintien de la rémission était de 36 et 41 % dans les groupes adalimumab contre 12 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas de différence significative dans les résultats entre les deux groupes sous adalimumab. Environ un tiers des patients sous adalimumab ont obtenu une réparation des fistules contre 13 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables sont modérés ou légers. Cette étude démontre l'efficacité et la sécurité du traitement par adalimumab dans la maladie de Crohn (82). Cette étude a été suivie de l'étude ADHERE qui est une phase d'extension de 3 à 4 ans de l'étude CHARM et qui met en évidence l'efficacité de l'adalimumab grâce au score CDAI(83).

E. Le psoriasis en plaque

Dans cette indication, j'ai sélectionné l'étude M03-658 qui est une étude d'extension à 172 semaines de patients ayant été inclus dans des études de phase II et III sur le psoriasis. Les patients inclus avaient soit terminé la première étude soit interrompu l'étude en raison d'une rechute. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab avec une période d'interruption du traitement puis une période de reprise. Il y a trois périodes : d'abord la période O en ouvert, durant 104 à 252 semaines, puis une période W avec une interruption du traitement au maximum 52 semaines jusqu'à une rechute, et pour finir une période R avec une reprise du

traitement pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal de cette étude est le score PGA qui est un indice de sévérité du psoriasis rapporté aux surfaces atteintes, ce score est déterminé par le médecin. A l'issue de la période O, les patients ayant un score $PGA \leq 2$ pouvaient entrer dans la période W. Les patients ayant connu une rechute avec un $PGA \geq 3$ avant 52 semaines pouvaient entrer dans la période R, les patients n'ayant pas rechuté devaient être exclus de l'étude. Les résultats de cette étude montrent que le traitement d'adalimumab après un arrêt permet de réduire les symptômes apparus lors du sevrage (84),(5).

Pour le psoriasis, il y a d'autres études comme l'étude REACH qui porte sur le psoriasis en plaque modéré à sévère avec atteinte des mains et/ou des pieds et prouve la supériorité de l'adalimumab versus placebo (85).

F. L'AJI

Nous allons voir ici l'étude M11-328 de phase III, contrôlée versus placebo. Cette étude a duré 204 semaines avec une phase en double aveugle de 12 semaines et une phase d'extension ouverte de 192 semaines. Les patients étaient âgés de 6 à 17 ans et avaient au moins 3 articulations actives. Cette étude était randomisée en deux groupes durant la première phase: un groupe sous adalimumab à la dose de 24 mg/m² toutes les deux semaines et un groupe sous placebo. Durant la phase d'extension, tous les patients ont reçu 24 mg/m² d'adalimumab toutes les deux semaines. Les patients dans le groupe placebo dont l'état s'est détérioré ou si celui-ci ne montrait aucune amélioration ont pu rejoindre prématurément la phase d'extension. Le critère de jugement principal de cette étude est le pourcentage du nombre d'articulations actives touchées par l'arthrite à la semaine 12. 46 patients ont été inclus, 31 dans le groupe adalimumab et 15 dans le groupe placebo. A la semaine 12, la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo a été démontré, grâce à une réduction de 62.6 % du nombre d'articulations inflammatoires contre 11.6 % dans le groupe placebo. La phase d'extension a montré un maintien de l'efficacité d'Humira® (58).

G. La rectocolite hémorragique

Pour cette indication, j'ai choisi l'étude ULTRA-2 qui est une étude randomisée, en double aveugle contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de l'adalimumab dans l'induction et le maintien de la rémission clinique chez 494 patients. Il y avait deux groupes: un sous placebo, et un sous adalimumab à la dose de 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les deux semaines. Les principaux critères d'évaluation étaient la rémission aux semaines 8 et 52. Le taux global de rémission clinique à la semaine 8 était de 16.5 % sous adalimumab et de 9.3 % sous placebo (Figure 14).

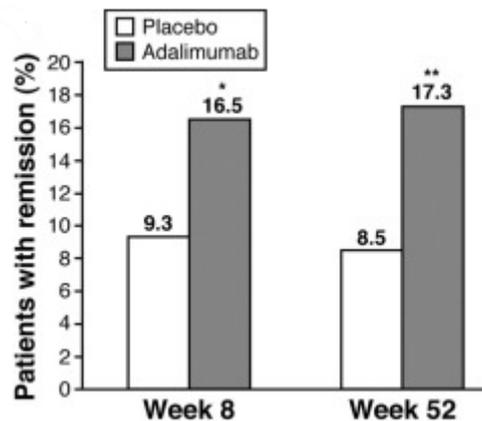


Figure 14: Taux de rémission à la semaine 8 et 52 (86)

Ce taux à la semaine 52 était de 17.3 % sous adalimumab et de 8.5 % sous placebo. Des évènements indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients sous adalimumab et dans la même proportion dans le groupe placebo. Cette étude démontre la supériorité et la sécurité de l'adalimumab par rapport au placebo (86).

L'étude ULTRA-3 est une étude d'extension de l'étude ULTRA2 et prouve aussi que l'adalimumab permet d'induire et de maintenir une rémission clinique (87).

H. L'hydrosadénite suppurée

L'étude SHARPS a permis d'étudier l'efficacité d'Humira® par rapport à un placebo dans cette indication. C'est une étude de phase IV randomisée en double aveugle. Les patients étaient âgés de 18 à 65 ans et dont le diagnostic remontait à au moins un an.

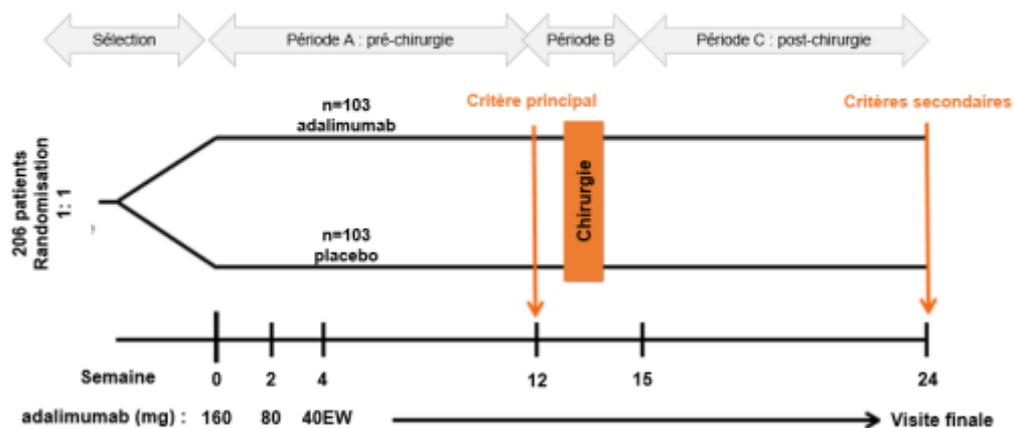


Figure 15: Schéma de l'étude SHARPS (67)

Cette étude compte 206 patients dont la moitié a reçu de l'adalimumab et l'autre moitié un placebo. Comme le montre ce schéma, on distingue 3 périodes. Durant la période A d'une durée de 12 semaines, les patients ont reçu de l'adalimumab ou le placebo. Ensuite durant la période B, les patients ont subi une chirurgie, à la semaine 13 ou 14, tout en continuant le traitement ou le placebo. La période C est la phase post-chirurgie durant laquelle les patients ont continué leur traitement pendant 10 semaines. Dans le groupe adalimumab, les doses étaient de 160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg à partir de la S4 et toutes les semaines (Figure 15). Le pourcentage de répondeurs a été plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo (47.6 % VS 34 %) (67).

I. Uvéite

Nous allons voir l'étude SYCAMORE. C'est une étude d'efficacité de l'adalimumab en association au MTX versus un placebo associé au MTX. Cette étude vise plus particulièrement l'uvéite antérieure chronique associée à une AJI. C'est une étude de phase III randomisée en double aveugle. Cette étude a duré deux ans, dont 18 mois sous traitement suivi de 6 mois sans traitement. 90 patients ont été inclus et étaient âgés de 2 à 18 ans, dont 60 dans le groupe adalimumab et 30 dans le groupe placebo. Les posologies utilisées sont de 20 mg toutes les deux semaines pour les enfants de moins de 30 kg et de 40 mg pour les patients de plus de 30 kg. Le critère de jugement principal est le délai de survenue de la rechute. Le délai médian avant la survenue d'une rechute a été plus important dans le groupe adalimumab que dans le groupe

placebo et montre donc la supériorité de l'association adalimumab + MTX versus placebo + MTX (88).

J. Méta-analyse

Une méta analyse permet de comparer différents traitements, et plus particulièrement ici les médicaments biologiques anti-TNF. L'une d'entre elles est l'analyse Aaltonene de 2012 permettant de comparer l'efficacité et la tolérance des anti-TNF pour la PAR (Tableau 11).

Tableau 11: Différence à 6 mois entre les traitements anti-TNF pour la PAR (5)

Groupe	Différence (RR [IC _{95%}])
Infliximab	3,08 [0,91 ; 10,43]
Etanercept	8,61 [3,55 ; 20,86]*
Adalimumab	4,34 [3,30 ; 5,70]*
Golimumab	1,56 [0,93 ; 2,60]
Certolizumab	5,95 [3,97 ; 8,92]*

Cette méta-analyse est basée sur l'analyse de 26 études. On constate une différence significative par rapport au groupe témoin pour l'adalimumab, l'etanercept et le certolizumab mais pas pour l'infliximab et le golimumab.

Une autre méta-analyse est l'analyse Singh de 2009, basée sur 31 études, et permettant de comparer l'efficacité et la tolérance de 6 médicaments issus de la biotechnologie chez des patients atteints de PAR (Tableau 12):

Tableau 12: Proportion de patients ayant atteints une réponse ACR50 (5)

Médicament biologique	Effet relatif, OR [IC _{95%}]	Niveau de preuve selon les auteurs
Abatacept	2,98 [1,79 ; 4,97]	Moyen
Adalimumab	3,70 [2,40 ; 5,70]	Moyen
Anakinra	1,68 [0,83 ; 3,41]	Moyen
Etanercept	4,97 [2,70 ; 9,13]	Moyen
Infliximab	2,92 [1,37 ; 6,24]	Elevé
Rituximab	4,10 [2,02 ; 8,33]	Moyen
Ensemble des médicaments biologiques	3,35 [2,62 ; 4,29]	-

Tous les traitements étudiés ont prouvé une meilleure efficacité que le placebo, néanmoins l'anakinra se montre moins efficace que les autres. Il n'y a pas de différence significative entre les autres traitements.

Parmi les autres méta-analyses, on retrouve celle de Migliore en 2012 qui concerne le rhumatisme psoriasique et repose sur 4 études (5). Elle est basée sur le score ACR. Chaque anti-TNF était significativement supérieur au placebo mais aucune différence significative n'a été observée entre les traitements anti-TNF. Il y a également la méta-analyse de Huang en 2011 (5) qui concerne la MC et confirme la supériorité de l'adalimumab face au placebo. Enfin, la méta-analyse de Schmitt en 2013 (5) porte sur le psoriasis en plaques et est basée sur 16 études ayant évalué des traitements anti-TNF face à des placebos. Toutes ces études ont démontré la supériorité des traitements biologiques par rapport au placebo.

VI. Les biosimilaires

A. Définition

Un biosimilaire est un médicament dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité sont similaires à celle d'un produit biologique déjà autorisé. C'est un médicament biologique fabriqué ou dérivé d'un produit fabriqué par une source biologique comme une levure ou une bactérie. L'absence de différence significative doit être cliniquement prouvée. Il peut contenir différents excipients par rapport au médicament de référence, il peut avoir un nom de marque, une apparence et un conditionnement différent mais il doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence (89).

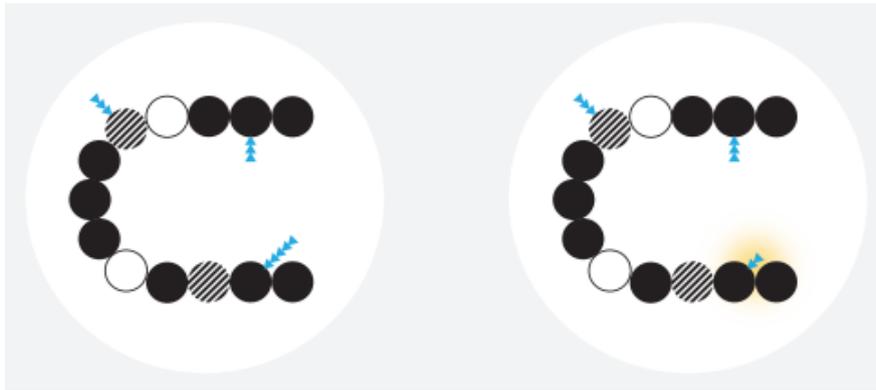


Figure 16: Variabilité entre un médicament biologique (à gauche) et son biosimilaire (à droite)

La variabilité se situe au niveau de l'ombre jaune et est comparable à la variabilité qu'il peut exister entre différents lots d'un même médicament biologique (Figure 16). Cette variabilité peut par exemple résulter d'une glycosylation légèrement différente. Elle est autorisée si la séquence d'acides aminés ainsi que l'activité biologique restent identiques (90). Pour autoriser l'interchangeabilité avec le médicament de référence, le biosimilaire doit être inscrit sur la liste des médicaments biosimilaires publiée par l'ANSM. L'interchangeabilité est définie comme un acte médical à l'initiative du prescripteur. Cela peut avoir lieu à tout moment du traitement, mais de manière raisonnée et en tenant compte de l'intérêt du patient. Il faut informer et recueillir le consentement du patient, assurer une surveillance clinique appropriée ainsi qu'une traçabilité sur les produits concernés à l'aide du dossier patient. La DGOS donne comme directive en 2017 d'encourager systématiquement la prescription d'un médicament biosimilaire, notamment pour les initiations de traitement ainsi que pour les changements de prescription (91).

B. Impact économique

Une étude a été réalisée en janvier 2018 afin d'évaluer l'impact économique des biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab. Cette étude a été réalisée grâce aux données regroupées sur la base Datamart de consommation inter-régime de l'assurance maladie sur le territoire couvert par le groupement pharmalp'ain et a été publiée en amont de la commercialisation des biosimilaires. Les données existantes sur les prescriptions d'infliximab et de ses biosimilaires ont permis d'établir un ratio de prescription du princeps par rapport aux biosimilaires, c'est ce taux qui a été appliqué dans cette étude. Cette étude conclut à une économie attendue de l'ordre de 237000

euros à 376000 euros/an. Cette variabilité repose essentiellement sur l'implication des professionnels de santé comme des patients (92).

C. Amgevita®

C'est le premier biosimilaire d'Humira® à avoir été commercialisé. Il a obtenu l'AMM en mars 2017 pour les mêmes indications qu'Humira®. Il est commercialisé par le laboratoire Amgen. Afin d'obtenir la biosimilarité, plusieurs études ont été réalisées et analysées dont une étude de phase I en dose unique portant sur 203 volontaires sains qui a permis de démontrer l'équivalence pharmacocinétique entre Amgevita® et Humira®, ainsi que deux études d'équivalence d'efficacité de phase III portant d'une part sur 526 patients atteints de PAR et d'autre part sur 350 patients atteints de psoriasis modéré à sévère prouvant qu'Amgevita® est aussi efficace qu'Humira®. La tolérance est comparable entre les deux produits et la présentation est identique à celle des anciennes formes, à savoir en seringue préremplie de 0.4 ml pour 20 mg ainsi que la seringue et le stylo de 0.8 ml pour 40 mg (93).

D. Imraldi®

Il a obtenu l'AMM en août 2017 pour les mêmes indications qu'Humira®. Il est commercialisé par le laboratoire Samsung bioepis NL. Plusieurs études ont permis d'évaluer la biosimilarité dont une étude de phase I en dose unique portant sur 189 volontaires sains ainsi qu'une étude d'équivalence d'efficacité de phase III portant sur 544 patients atteints de PAR. La tolérance et l'immunogénicité d'Imraldi® est comparable à celle d'Humira®. Le seul dosage disponible est celui de 40 mg disponible en stylo et en seringue préremplie de 0.8 ml (94).

E. Solymbic®

Il a obtenu l'AMM en 2017 mais celle-ci a été retiré par la commission européenne en juin 2018 à la demande du laboratoire titulaire de l'AMM, Amgen, pour des raisons économiques (95).

F. Cyltezo®

Il a obtenu l'AMM en novembre 2017 mais celle-ci a été retiré en janvier 2019 par la commission européenne à la demande du laboratoire titulaire de l'AMM, Boehringer Ingelheim, également pour des raisons économiques (96).

G. Halimatoz®

Il a obtenu l'AMM en juillet 2018. Il est commercialisé par le laboratoire Sandoz. Il était indiqué dans les mêmes pathologies qu'Humira sauf pour la MC et pour la RCH, mais comme les produits précédents, il a été retiré du marché à la demande du laboratoire pour des raisons économiques (97).

H. Hefiya®

Il a obtenu l'AMM en juillet 2018 et est commercialisé par le laboratoire Sandoz. Il est indiqué dans les mêmes pathologies qu'Humira sauf pour la MC, la RCH et la PAR. Bien qu'il soit autorisé en Europe, il n'est pas utilisé en France. Comme Imraldi, il n'est disponible qu'en 40 mg sous forme de stylo ou de seringue préremplie de 0.8 ml (98).

I. Hyrimoz®

Il a obtenu l'AMM pour toutes les indications d'Humira® en juillet 2018 et est commercialisé par le laboratoire Sandoz. Il est assez utilisé en France. L'équivalence pharmacocinétique d'Hyrimoz® par rapport à Humira a été démontrée grâce à 4 études de phase I menées sur un total de 823 volontaires sains. L'équivalence d'efficacité a été démontrée grâce à une étude de phase III portant sur 448 patients atteints de psoriasis (99). La tolérance et l'immunogénicité d'Hyrimoz® est équivalente à Humira®. Le seul dosage disponible est celui de 40 mg disponible en stylo et en seringue préremplie de 0.8 ml (99).

J. Hulio®

Il a obtenu l'AMM pour toutes les indications d'Humira® en septembre 2018 et est commercialisé par le laboratoire Mylan. L'équivalence pharmacocinétique a été démontrée grâce à une étude de phase I conduite chez 180 volontaires sains, l'équivalence des dispositifs d'administration a également été démontrée dans une étude chez 195 volontaires sains. L'équivalence d'efficacité a été démontrée à l'aide d'une étude de phase III portant sur 730 patients atteints de PAR. La tolérance et l'immunogénicité est comparable à Humira® (100). Le seul dosage disponible est celui de 40 mg en stylo ou en seringue préremplie mais également en flacon de 0.8 ml permettant une adaptation posologique chez l'enfant et l'adolescent (100).

K. Idacio®

Il a obtenu l'AMM pour toutes les indication d'Humira® en avril 2019 et est commercialisé par le laboratoire Fresenius Kabi. Il est équivalent en terme de pharmacocinétique et d'efficacité par rapport à Humira®. Le seul dosage disponible est celui de 40 mg pour 0.8 ml et il existe également en flacon pour usage pédiatrique (101).

L. Amsparity®

Il a obtenu l'AMM pour toutes les indications d'Humira® en mars 2020 et est commercialisé par le laboratoire Pfizer. Il est équivalent en terme de pharmacocinétique et d'efficacité par rapport à Humira®. Une seule forme est disponible : le stylo prérempli de 40 mg pour 0.8 ml (102).

M. Yuflyma®

Il a obtenu l'AMM pour toutes les indications d'Humira® en février 2021 et est commercialisé par le laboratoire Celltrion. Il est équivalent à Humira® en terme d'efficacité ainsi que de pharmacocinétique. C'est le premier biosimilaire à haute concentration permettant, comme Humira®, d'administrer 40 mg dans un volume réduit de 0.4 ml. Il a également plusieurs dosages disponibles: 40 mg et 80 mg sous forme de stylo et de seringues préremplis de 0.4 ml et 0.8 ml respectivement (103).

N. Hukyndra®

C'est le dernier biosimilaire d'Humira® à avoir été commercialisé en juin 2022 par le laboratoire EG et a obtenu l'AMM pour toutes les indications d'Humira®. Il est lui aussi à haute concentration et est disponible en dosage de 40 mg en seringue préremplie et en stylo de 0.4 ml, et sous forme de 80 mg en seringue préremplie de 0.8 ml (104).

D'autres biosimilaires ont été commercialisés en Europe mais ne sont plus disponibles en France comme Kromea® et Libmyris®.

VII. Les effets indésirables

Humira®, et notamment son profil de sécurité et d'innocuité, a été étudié chez plus de 9000 personnes sur une durée d'au moins 5 ans (26).

A. Réactions au point d'injection

Cette réaction fait partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés. On observe alors un érythème, un prurit, une hémorragie, une douleur ou encore un gonflement. La douleur était plus forte avec les anciennes préparations contenant du citrate. Selon les études, environ 13 % des patients connaissent cet effet indésirable contre 7 % pour le placebo. C'est donc un effet indésirable très fréquent, mais de courte durée et ne nécessitant pas, en général, d'un arrêt du traitement (26).

B. Infections

En neutralisant le facteur TNF, l'adalimumab a une action immunosuppressive qui rend le patient plus vulnérable aux agents pathogènes d'où une fréquence plus élevée d'infections chez les patients traités, qualifiées alors d'infections opportunistes. Ces infections sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de la MC, la RCH, la PAR et l'uvéite. Certaines infections font parties des effets indésirables les plus fréquents comme les infections des voies respiratoires, intestinales, cutanées, buccales, urinaires ou encore articulaires. Ces infections guérissent assez rapidement avec un traitement adapté et le patient peut très vite reprendre l'adalimumab. Il existe par contre d'autres infections beaucoup plus rares mais très graves, telles que la tuberculose, la candidose, l'aspergillose, la pneumonie, l'appendicite, la septicémie ou encore la pyélonéphrite. La plupart des cas de tuberculose ont été déclarés dans les

huit premiers mois de traitements et peuvent être le reflet de la réactivation d'une tuberculose latente. Ces effets indésirables peuvent être fatales et nécessitent d'aller consulter en cas de suspicion d'infections comme par exemple de la fièvre (105).

C. Tumeurs bénignes, malignes et troubles lymphoprolifératifs

Parmi les effets indésirables fréquents, on observe le cancer de la peau à l'exclusion du mélanome, les tumeurs bénignes comme les kystes, une leucopénie, une anémie, une leucocytose ou encore une thrombocytose. Plus rarement, on observe des tumeurs malignes comme un lymphome, un mélanome, une tumeur des organes solides, une leucémie, un sarcome, ou un purpura. Certaines de ces tumeurs peuvent être fatales (105).

D. Autres effets indésirables fréquents

On pourra également observer des allergies, une augmentation du taux de lipides, une déshydratation, des troubles de l'humeur, une insomnie, des céphalées, des troubles visuels, des vertiges, une tachycardie, une hypertension, un asthme, une toux, une douleur abdominale, une dyspepsie, une élévation des enzymes hépatiques, une aggravation ou une apparition d'un psoriasis, ou encore des douleurs musculosquelettiques (26).

E. Autres effets indésirables rares mais graves

Parmi ces effets graves, on retrouve une sarcoïdose, une neuropathie, un AVC, une sclérose en plaques, une affection démyélinisante, une surdité, un arrêt cardiaque, un anévrisme aortique, une embolie pulmonaire, une pancréatite ou encore une affection hépato-biliaires graves (26). Le rapport bénéfice / risque doit être étudié avant de débiter le traitement par Humira®.

F. Tolérance

Au fur et à mesure du temps, le traitement par Humira est généralement de moins en moins efficace. En effet, Humira étant un produit biologique exogène, l'organisme va réagir à ce produit et va se mettre à produire des anticorps anti-adalimumab (AAA) responsable d'une immunogénicité. A terme, ces anticorps sont responsables d'un échappement thérapeutique. Une des méthodes pour réduire ce risque est d'associer à l'adalimumab un traitement immunosuppresseur comme le MTX, l'azathioprine ou la

mercaptopurine (26). En cas de diminution de l'efficacité comme par exemple la réapparition d'un symptôme ou son intensification, un dosage des AAA sera réalisé afin de déterminer s'il est nécessaire d'effectuer un switch de molécules. On note néanmoins que l'adalimumab étant un anticorps 100 % humanisé, il présente une meilleure tolérance et une moindre immunogénicité par rapport aux anti-TNF utilisés précédemment (106).

VIII. Précautions d'emploi

A. Recherche d'infections avant de débiter le traitement

En raison du risque important de tuberculose, et notamment disséminée ou extra-pulmonaire, un test de dermo-réaction à la tuberculine est systématiquement pratiqué avant de débiter un traitement par adalimumab. Ce test permet de mettre en évidence les cas de tuberculose latente. Ainsi, les patients atteints devront recevoir un traitement pour la tuberculose avant de débiter Humira®. On peut également pratiquer une radiographie pulmonaire pour mettre en évidence une tuberculose latente. Une carte de surveillance est remise à chaque patient lorsqu'il débute un traitement par Humira®, il doit la garder avec lui afin que toute personne soignante puisse avoir connaissance de ce traitement et être plus attentive à tout effet indésirable. Les résultats des tests à la tuberculose seront inscrits sur cette carte de surveillance. Malgré toutes ces précautions, des cas de réactivations de tuberculose ont été observés. C'est pour cela qu'il faut sensibiliser le patient dès le début du traitement aux différents signes de la tuberculose: toux persistante, amaigrissement et apathie, il faudra consulter sans délai si l'on reconnaît un de ces symptômes. L'adalimumab est contre-indiqué en cas de tuberculose évolutive, ou d'infections sévères telles que le sepsis. Tous les patients sont surveillés afin de dépister toute infection avant, pendant et jusqu'à 4 mois après le traitement d'Humira®, correspondant à la durée d'élimination de ce traitement. Cette surveillance est renforcée si le patient est sujet à des infections récidivantes ou si un traitement immunosuppresseur est associé. Si une infection grave apparaît au cours du traitement, celui-ci sera temporairement interrompu (107). En raison de ce risque, il faudra prévenir son dentiste en cas de soins à réaliser, et il peut parfois être nécessaire d'ajouter un antibiotique voire d'arrêter temporairement le traitement par Humira®. Il en va de même pour toute intervention chirurgicale.

B. Insuffisance cardiaque

A travers les différents essais cliniques, on a observé une augmentation de l'incidence et de la mortalité de l'insuffisance cardiaque congestive. Humira® doit donc être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance cardiaque légère, et est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. Un bilan cardiologique est réalisé avant de débuter le traitement et le patient devra consulter en cas d'essoufflement à l'effort ou au repos, en cas de gonflement des chevilles ou des jambes, ou en cas d'accélération du rythme cardiaque.

C. Vaccinations

Le statut vaccinal sera vérifié avant de débuter le traitement, et selon le mode de vie, le spécialiste pourra être amené à prescrire différents vaccins avant de débuter Humira®. Le patient pourra également se vacciner pendant le traitement, sauf pour les vaccins vivants qui sont contre-indiqués. Les vaccins vivants sont: les vaccins contre la tuberculose, les oreillons, la rougeole, la rubéole, la varicelle, la fièvre jaune, la grippe (vaccin sous forme nasale), le rotavirus, la dengue, ou encore le zona. Ces règles sont les mêmes que le patient soit adulte ou enfant.

D. Grossesse et Allaitement

L'adalimumab ne présente aucun effet malformatif que ce soit pour l'homme ou la femme, et peut donc être utilisé tout au long de la grossesse si le traitement est nécessaire. Le spécialiste devra être informé en cas de désir de grossesse et étudiera alors la nécessité de la poursuite du traitement lors de la grossesse. Si l'adalimumab est utilisé au cours du troisième trimestre, il va franchir la barrière hémato-placentaire et va être retrouvé dans le sang du nouveau-né. Les vaccins vivants du nouveau-né devront être retardé d'au moins 6 mois. Les autres vaccins peuvent être administrés. La quantité d'adalimumab dans le sang du nouveau-né allaité est très faible voire indétectable. L'allaitement est donc possible. Si besoin, un dosage en adalimumab peut être réalisé chez le nouveau-né avant de le vacciner (108). Il faudra informer le pédiatre de l'exposition à l'adalimumab pendant la grossesse.

IX. Conditions réglementaires et prescription

Le traitement par Humira® doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste de la pathologie. Humira® et ses biosimilaires sont des traitements d'exception inscrits sur la liste I et nécessitant une ordonnance spécifique à 4 volets afin de garantir sa prise en charge par l'assurance maladie et sa délivrance par le pharmacien d'officine. L'adalimumab fait partie des médicaments d'exception en raison de son prix très coûteux et de ses indications très précises. Depuis le 24 juillet 2019, l'ANSM a décidé de simplifier les conditions de prescriptions et de délivrance de 5 biothérapies dont l'adalimumab. La prescription initiale est hospitalière, mais désormais le renouvellement annuel du traitement peut être réalisé par un spécialiste de ville. C'est un médicament à prescription restreinte à certaines spécialités qui sont les seules autorisées à le prescrire: c'est le cas des gastro-entérologues, des dermatologues, des hépatologues, des spécialistes en médecine interne, des ophtalmologues, des pédiatres et des rhumatologues. Comme tout médicament biologique, la traçabilité est très importante. Il faut impérativement enregistrer le numéro de lot et la dénomination exacte du produit délivré (109).

X. Forme pharmaceutique et administration

La première administration devra être faite sous surveillance médicale, le médecin surveillera alors qu'il n'y a pas d'hypersensibilité ou d'allergie et forme la patient à l'administration du produit afin qu'il puisse se faire lui-même les injections. Il existe trois dosages différents et deux formes différents: le dosage 20 mg qui n'existe que sous forme de seringue préremplie et les dosages de 40 mg et 80 mg qui existent sous forme de stylo et de seringue préremplis (Figure 17 et 18). L'injection est généralement bimensuelle mais peut également être faire de manière hebdomadaire. Le dosage 80 mg est récent et permet de s'adapter aux posologies d'inductions requises dans certaines pathologies et parfois même en dose d'entretien. Depuis 2017, les volumes d'injections ont été divisés par deux pour toutes les formes d'Humira® mais pas pour les biosimilaires. Toutes les formes se conservent entre 2°C et 8°C dans leur emballage d'origine afin d'éviter la dégradation par la lumière ou la chaleur. Avant l'injection, il faut vérifier que le produit est limpide et incolore.



Figure 17: Stylo d'Humira® (110)



Figure 18: Seringue d'Humira® (111)

Il faut sortir le produit du frigo, vérifier la date de péremption et l'intégralité du produit. Il faut ensuite vérifier la limpidité du produit en regardant dans la fenêtre de vue pour le stylo ou dans la seringue. Le produit ne doit pas être utilisé s'il présente une décoloration ou des particules. Le patient devra désinfecter la surface de travail (table, plateau) avant d'y déposer l'injection, le tampon d'alcool, une compresse ou un coton, et un récipient DASRI. Pour le confort du patient, il est recommandé de sortir l'injection du frigo 15 à 30 minutes avant son administration. Le patient doit ensuite se laver les mains soigneusement puis les sécher à l'aide d'une serviette propre. Il choisit ensuite l'endroit d'injection (ventre ou cuisse), l'endroit devra être exempt de toute coupure, blessures, cicatrices, et éviter les plaques en cas de psoriasis. A chaque injection, il faut faire tourner les sites d'injections afin de prévenir les douleurs et irritations. Une fois l'endroit choisi, on désinfecte à l'aide du tampon d'alcool en faisant des mouvements circulaires, puis on laisse sécher quelques secondes. On retire ensuite les capuchons 1 et 2 pour le stylo, ou le capuchon de l'aiguille pour la seringue, on fait

un pli de peau puis on injecte le produit. Pour le stylo, il faut appuyer l'extrémité blanche sur la peau puis appuyer sur l'extrémité rose. Il faut ensuite compter 15 secondes pour que toute la dose soit délivrée. On retire ensuite lentement l'aiguille puis on vient appliquer une compresse ou un coton. L'aiguille du stylo se rétracte toute seule. On jette ensuite le stylo ou la seringue, le coton dans un récipient DASRI pour déchet infectieux qui a été fourni par le pharmacien.

L'avantage de ce type de traitement est de rendre le patient acteur de son traitement et non dépendant d'un professionnel de santé (112).

XI. Remboursement et prix

Humira est remboursé à hauteur de 65 % par la sécurité sociale dans les indications prévues par l'AMM. Afin d'être intégralement remboursé, il faut disposer d'une mutuelle. Le prix actuel est de 310 euros pour 2 seringues de 20 mg, 557 euros pour 2 seringues ou stylos de 40 mg et 557 euros pour 1 stylo ou seringue de 80 mg. Humira® était jusqu'en 2020 le médicament rapportant le plus au monde, avec un chiffre total de 20 milliards d'euros sur l'année 2020 (Tableau 13). Il est désormais deuxième en 2021 juste derrière le vaccin Comirnaty de Pfizer contre le covid mais continue tout de même sa progression avec 20.4 milliards d'euros en 2021 (113).

Tableau 13: les 10 médicaments avec le chiffre d'affaire le plus important dans le monde en 2020 (114)

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2020
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,4%
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,2%
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0%
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,9%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8%
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,8%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7%
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,7%
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7%
Total			10,8%

XII. Conclusion

Humira est le produit d'un long travail de recherche et de nombreux essais cliniques, dont certains sont encore en cours à ce jour. De nouvelles indications ne cessent d'être autorisées, promettant dans l'avenir le traitement d'un très large répertoire de maladies inflammatoires.

Bien que les indications dans lesquelles Humira® est autorisé n'aient pas une mortalité très élevée, ce sont des pathologies qui affectent la qualité de vie des patients. Humira® permet de contrôler plus efficacement ces pathologies, les symptômes mais également les poussées qui sont un des facteurs communs de ces pathologies inflammatoires. Les patients récupèrent donc une meilleure qualité de vie, et ont moins de douleurs. Néanmoins, cela reste un traitement suspensif et symptomatique, qui permet de réduire l'intensité des symptômes mais ne permet pas de traiter la pathologie définitivement. L'éducation thérapeutique est une des clefs pour la réussite de ce traitement. Le patient doit adhérer au traitement, avoir une bonne observance et être vigilant à plusieurs signaux d'alertes qui doivent l'amener à consulter au plus vite.

Humira reste le médicament qui a le plus gros chiffre d'affaire dans le monde, en dehors du vaccin contre le covid, malgré l'arrivée des biosimilaires depuis quelques années. En raison de son potentiel anti-inflammatoire, il ne serait pas étonnant qu'il conserve cette place dans le monde, notamment suite à l'autorisation dans d'autres indications.

Bibliographie

1. Biology ©2023 MRC Laboratory of Molecular, Avenue FC, Campus CB, CB2 0QH C, Uk. 01223 267000. From bench to blockbuster: the story of HUMIRA® – best-selling drug in the world [Internet]. MRC Laboratory of Molecular Biology. 2021 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/news-and-events/lmb-exhibitions/from-bench-to-blockbuster-the-story-of-humira-best-selling-drug-in-the-world/>
2. PR Newswire. Le médicament HUMIRA(R) (adalimumab) d'Abbott honoré du prestigieux Prix Galien de l'innovation dans le soin aux patients [Internet]. Caducee.net. 2007 [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/7177/le-medicament-humira-r-adalimumab-d-abbott-honore-du-prestigieux-prix-galien-de-l-innovation-dans-le-soin-aux-patients.html>
3. Dunleavy K. Humira rings up \$20.7B in 2021, but AbbVie still mum on post-biosimilar expectations [Internet]. Fierce Pharma. 2022 [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/humira-rings-up-20-7-billion-sales-but-abbvie-still-mum-a-projection-for-2023-when-it-faces>
4. BioSpace Feature: A Look at Miracle Drug Humira's Journey to Proven Efficacy [Internet]. BioSpace. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.biospace.com/article/biospace-feature-a-look-at-miracle-drug-humira-s-journey-to-proven-efficacy-/>
5. CT-13902_HUMIRA_PIS_RI_Avis2_CT13902.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13902_HUMIRA_PIS_RI_Avis2_CT13902.pdf
6. CT-15576_HUMIRA_PIC_EI_uveite_Avis2_CT15576.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15576_HUMIRA_PIC_EI_uveite_Avis2_CT15576.pdf
7. CT-16820_HUMIRA_EIT_uveiteEnfant_Avis2_CT16820.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16820_HUMIRA_EIT_uveiteEnfant_Avis2_CT16820.pdf
8. CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf
9. Sappino AP, Alberto P. [Tumor necrosis factor and cachectin. The same hormone with multiple effects]. *Ann Pathol.* 1987;7(4-5):239-41.
10. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S ichi, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2010;49(7):1215-28.
11. Schmitt H, Neufert C, Neurath M, Atreya R. Resolution of Crohn's disease. *Semin Immunopathol.* 1 nov 2019;41:1-10.

12. Rahman M, Mcfadden G. Rahman, M. M. & McFadden, G. Modulation of tumor necrosis factor by microbial pathogens. *PLoS Pathog.* 2, e4. *PLoS Pathog.* 1 mars 2006;2:e4.
13. Ferrero E, Zocchi MR, Magni E, Panzeri MC, Curnis F, Rugarli C, et al. Roles of tumor necrosis factor p55 and p75 receptors in TNF-alpha-induced vascular permeability. *Am J Physiol Cell Physiol.* oct 2001;281(4):C1173-1179.
14. Muñoz-Carrillo JL, Contreras-Cordero J, Gutierrez O, Villalobos-Gutiérrez P, Ramos-Gracia L, Hernández-Reyes V. Cytokine Profiling Plays a Crucial Role in Activating Immune System to Clear Infectious Pathogens. In 2018.
15. Foss NT, de Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc.* juin 1993;61(2):218-26.
16. Site du college nationale de pharmacologie médicale. Anti-TNF alpha [Internet]. 2019 [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
17. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab Pegol Does Not Bind the Neonatal Fc Receptor (FcRn): Consequences for FcRn-Mediated In Vitro Transcytosis and Ex Vivo Human Placental Transfer. *J Reprod Immunol.* 1 avr 2016;116.
18. Yang B. Drug Profile: Humira. *Discov Med.* 21 mai 2009;2(14):14-5.
19. Nixon AE, Sexton DJ, Ladner RC. Drugs derived from phage display. *mAbs.* 1 janv 2014;6(1):73-85.
20. Frenzel A, Schirrmann T, Hust M. Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy. *mAbs.* 14 juill 2016;8(7):1177-94.
21. Salfeld J, Kupper H. Adalimumab. In: Boehncke WH, Radeke HH, éditeurs. *Biologics in General Medicine* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007 [cité 18 avr 2022]. p. 14-31. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-29018-6_3
22. 125057s356lbl.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125057s356lbl.pdf
23. ACTHERA. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Avril 2022] [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html
24. Dr DOPING. Instruction pour l'utilisation : Humira [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://fr.drdoping.com/instructions/Humira/>
25. Broeder A den, Putte L van de, Rau R, Schattenkirchner M, Riel PV, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1 nov 2002;29(11):2288-98.
26. humira-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf

27. Roger. La polyarthrite rhumatoïde. 2017.
28. Site de l'assurance maladie. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2022 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide>
29. Yogiama R. La polyarthrite rhumatoïde : Traitements conventionnels et biologiques [Internet]. 2021 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mytherapyapp.com/fr/blog/polyarthrite-rhumatoide-traitements-biologiques>
30. adalimumab_humira_EMA_RCP_8-12-17.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/res/adalimumab_humira_EMA_RCP_8-12-17.pdf
31. Psoriasis AF. Qu'est ce que le rhumatisme psoriasique ? [Internet]. Association France Psoriasis. 2016. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/rhumatisme-psoriasique/quest-ce-que-le-rhumatisme-psoriasique/>
32. Masson E. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique [Internet]. EM-Consulte. 2020 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1389419/epidemiologie-du-rhumatisme-psoriasique>
33. Veale DJ. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther.* 18 déc 2013;15(6):224.
34. VIDAL. Les traitements du rhumatisme psoriasique [Internet]. VIDAL. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique/medicaments.html>
35. Base de données publique des médicaments. Fiche info - HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,4 ml) [Internet]. 2016 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64783769>
36. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_fr.pdf
37. Nzeusseu Toukap A. Les spondyloarthrites : nouveautés physiopathogéniques et perspectives thérapeutiques ! | Louvain Médical [Internet]. 2016 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-spondyloarthrites-nouveautes-physiopathogeniques-et-perspectives-therapeutiques>
38. Astier F, Guillot X, Cook-Moreau J. Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante. *Actual Pharm.* 1 juin 2013;52:1-5.
39. CT-12547_HUMIRA_Spondyloarthrite_Axiale_Avis2_CT12547.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12547_HUMIRA_Spondyloarthrite_Axiale_Avis2_CT12547.pdf
40. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 1 déc 2018;98(11):661-9.
41. Pr BERTIN. Les MICI. 2017.

42. Site de l'assurance maladie. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
43. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 7 nov 2020;15:23.
44. Pr Dine. traitement des MICI. 2018.
45. CT-12802_HUMIRA_EIT_CrohnSevEnfAdo_Avis2_CT12802.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12802_HUMIRA_EIT_CrohnSevEnfAdo_Avis2_CT12802.pdf
46. Dermato-Info. le psoriasis [Internet]. *dermato-info.fr*. 2019 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/le-psoriasis>
47. Dr J Parier. Le psoriasis en chiffres - patients touchés par le psoriasis I Resopso [Internet]. Resopso. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.resopso.fr/le-psoriasis-en-chiffres/>
48. Site de l'assurance maladie. Qu'est-ce que le psoriasis ? [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/comprendre-psoriasis>
49. Furiati SC, Catarino JS, Silva MV, Silva RF, Estevam RB, Teodoro RB, et al. Th1, Th17, and Treg Responses are Differently Modulated by TNF- α Inhibitors and Methotrexate in Psoriasis Patients. *Sci Rep*. 17 mai 2019;9(1):7526.
50. ct-5381_humira_.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5381_humira_.pdf
51. Recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients atteints de psoriasis en plaques [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://document.sfdermato.org/reco/psoriasis/SFD_2019-07_argumentaire_psoriasis.pdf
52. humira_pic_ei_psoenfant_avis1_modifiele14032016_ct14596.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/humira_pic_ei_psoenfant_avis1_modifiele14032016_ct14596.pdf
53. CT-19118_HUMIRA_PIC_REEV_Psobioteq_AvisDef_CT19118.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19118_HUMIRA_PIC_REEV_Psobioteq_AvisDef_CT19118.pdf
54. Mehta J. Arthrite juvénile idiopathique - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/arthrite-juv%C3%A9nile-idiopathique/arthrite-juv%C3%A9nile-idiopathique>
55. ArthriteJuvenileIdiopathique_FR_fr_HAN_ORPHA92.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/ArthriteJuvenileIdiopathique_FR_fr_HAN_ORPHA92.pdf

56. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J.* mars 2017;34(2):90-101.
57. CT-12977_HUMIRA_EIT_Avis1_CT12977.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12977_HUMIRA_EIT_Avis1_CT12977.pdf
58. CT-14088_HUMIRA_PIC_EI_Avis2_CT14088.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14088_HUMIRA_PIC_EI_Avis2_CT14088.pdf
59. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 29 avr 2017;389(10080):1756-70.
60. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>
61. Strober W, Fuss IJ. Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD. *Gastroenterology.* mai 2011;140(6):1756-67.
62. humira_03102012_avis_ct12238.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/humira_03102012_avis_ct12238.pdf
63. CT-17073_HUMIRA_PIS_MODIF RCP_AVIS 2_CT17073.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17073_HUMIRA_PIS_MODIF%20RCP_AVIS%202_CT17073.pdf
64. CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf
65. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>
66. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 19 avr 2017;10:105-15.
67. CT-18876_HUMIRA_hidrosadenite_PIC_REEV_AvisDef_CT18876.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18876_HUMIRA_hidrosadenite_PIC_REEV_AvisDef_CT18876.pdf
68. Le guide de la vue. Qu'est-ce que l'uvéa de l'oeil [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.guide-vue.fr/glossaire/uvee>
69. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540993/>
70. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16.

71. Themes UFO. Immunologic mechanisms of uveitis [Internet]. Ento Key. 2019 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://entokey.com/immunologic-mechanisms-of-uveitis/>
72. Jiang Q, Li Z, Tao T, Duan R, Wang X, Su W. TNF- α in Uveitis: From Bench to Clinic. *Front Pharmacol*. 2 nov 2021;12:740057.
73. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis*. 1 nov 2002;61(suppl 2):ii70-3.
74. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. avr 2009;28(4):413-9.
75. Bang LM, Keating GM. Adalimumab. *BioDrugs*. 1 mars 2004;18(2):121-39.
76. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Heijde D van der, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2014;73(1):86-94.
77. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 1 déc 2003;30(12):2563-71.
78. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. [cité 30 juin 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22379>
79. ct032293.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032293.pdf>
80. Heijde D van der, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2009;68(6):922-9.
81. humira.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/humira.pdf>
82. Colombel JF. The CHARM Trial of Adalimumab in Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol*. juill 2006;2(7):486-8.
83. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 1 avr 2013;7(3):213-21.
84. adalimumab_M03-658.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.abbvie.com/content/dam/abbvie-dotcom/clinical-trials/adalimumab_M03-658.pdf

85. Reduction in C-Reactive-Protein Levels With Adalimumab Therapy in Patients With Moderate-to-Severe Hand and/or Foot Psoriasis [Internet]. JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://jddonline.com/articles/reduction-in-c-reactive-protein-levels-with-adalimumab-therapy-in-patients-with-moderate-to-severe-h-S1545961616P0562X/>
86. Sandborn WJ, Assche G van, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1 févr 2012;142(2):257-265.e3.
87. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-Year Maintenance Treatment With Adalimumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. nov 2014;109(11):1771.
88. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*. 9 janv 2014;15(1):14.
89. Farhat F, Torres A, Park W, de Lima Lopes G, Mudad R, Ikpeazu C, et al. The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution—A Narrative Review. *The Oncologist*. 1 mars 2018;23(3):346-52.
90. Site de l'EMA. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. 2019;40.
91. Villani A. Quel médicament biologique prescrire en première intention? 9 nov 2018;
92. Berreur B, Guerin F, Christophe B, Limido G, Paubel P. Évaluation de l'impact économique des biosimilaires d'étanercept et d'adalimumab à l'échelle des établissements adhérents au groupement de commandes PharmAlp'Ain. *Ann Pharm Fr*. 1 janv 2018;76(1):57-63.
93. Paitraud D. AMGEVITA solution injectable (adalimumab) : premier biosimilaire d'HUMIRA [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22927-amgevita-solution-injectable-adalimumab-premier-biosimilaire-d-humira.html>
94. Paitraud D. IMRALDI (adalimumab) : nouveau biosimilaire d'HUMIRA 40 mg solution injectable [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22922-imraldi-adalimumab-nouveau-biosimilaire-d-humira-40-mg-solution-injectable.html>
95. ACTHERA. Adalimumab (SOLYMBIC®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab__SOLYMBIC_.html
96. ACTHERA. Adalimumab (CYLTEZO®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab__CYLTEZO.html

97. EMA. Halimatoz [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halimatoz>
98. ACTHERA. Adalimumab (HEFIYA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HEFIYA.html
99. Cauchois I. HYRIMOZ (adalimumab) : nouveau biosimilaire de HUMIRA 40 mg solution injectable [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23448-hyrimoz-adalimumab-nouveau-biosimilaire-de-humira-40-mg-solution-injectable.html>
100. Paitraud D. HULIO (adalimumab) : nouveau biosimilaire d'HUMIRA 40 mg solution injectable [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23119-hulio-adalimumab-nouveau-biosimilaire-d-humira-40-mg-solution-injectable.html>
101. Cauchois I. IDACIO : nouveau biosimilaire à base d'adalimumab [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23896-idacio-nouveau-biosimilaire-a-base-d-adalimumab.html>
102. Vidal. AMSPARITY 40 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/amsparity-40-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-210884.html>
103. Paitraud D. YUFLYMA : biosimilaire d'adalimumab, à haute concentration et faible volume [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28048-yuflyma-biosimilaire-d-adalimumab-a-haute-concentration-et-faible-volume.html>
104. Maugez M. Hukyndra : un nouveau biosimilaire d'Humira - 17/06/2022 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2022 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/hukyndra-un-nouveau-biosimilaire-d-humira.html>
105. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikian D, Lau WL, Li P, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther.* 1 janv 2020;37(1):364-80.
106. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, Al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLOS ONE.* 27 avr 2017;12(4):e0175207.
107. Al -Sohaim Abdullah, Bawazir AS, Al -Turki Turki, Alsafi EO, Al -Roqy Abdullah, Layqah L, et al. The risk of tuberculosis infection in 410 Saudipatients receiving adalimumab therapy. *Ann Saudi Med.* sept 2021;41(5):285-92.
108. Le crat. Adalimumab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2021. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=430
109. Site de l'assurance maladie. Règles de prescription et de délivrance [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise->

charge/regles-de-prescription-et-formalites/medicaments-et-dispositifs/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription-et-de-delivrance

110. Questions à poser à votre dermatologue | HUMIRA® (adalimumab) [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.humira.com/hidradenitis-suppurativa/talk-to-dermatologist/questions>
111. GuideautoinjectionSeringue40mg.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/guide-injection-08-04/GuideautoinjectionSeringue40mg.pdf>
112. Comment injecter votre stylo ou seringue HUMIRA® (adalimumab) [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.humira.com/humira-complete/injection>
113. Pouget S. Les 10 médicaments les plus vendus en 2022 devraient rapporter 150 Milliards \$ [Internet]. BiotechBourse. 2022 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://biotechbourse.fr/les-10-des-medicaments-les-plus-vendus-devraient-rapporter-150-milliards-en-2022/>
114. IQVIA. Marché mondial [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : SUTRE Joséphine INE : 0905007761N

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 04/05/2023 à 18h15..... Amphithéâtre ou salle : .Pauling.....

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : CARNOY

Prénom : Christophe

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

x Je certifie que la thèse provisoire de Madame SUTRE ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 29 mars 2023

Signature :

Avis du président du jury

Nom : CARNOY

Prénom : Christophe

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 29 mars 2023

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 07/04/2023

Le Doyen

D. ALLORGE

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

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire: 2022/2023

Nom : SUTRE
Prénom : Joséphine

Titre de la thèse : Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques par l'adalimumab

Mots-clés : Adalimumab / Humira® / Anticorps monoclonal / TNF / Biosimilaires / Polyarthrite rhumatoïde / Rhumatisme psoriasique / Spondylarthrite / Maladie de Crohn / Psoriasis / Arthrite juvénile / Rectocolite hémorragique / Hidrosadénite suppurée / Uvéite

Résumé : L'adalimumab, commercialisé sous le nom d'Humira®, est un anticorps anti-TNF α qui a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Ce médicament est utilisé dans une dizaine d'indications allant de la polyarthrite rhumatoïde à l'uvéite en passant par la rectocolite hémorragique ou encore le psoriasis. Humira® est le médicament avec le plus gros chiffre d'affaire mondial (hormis le vaccin contre la Covid), et ce malgré l'arrivée de plusieurs biosimilaires de l'adalimumab. Il existe néanmoins plusieurs précautions à prendre avant de débiter ce traitement mais également durant le traitement, notamment pour les vaccinations ou en cas d'infections. Ce traitement permet une nette amélioration de la qualité de vie des patients, notamment en rendant le patient acteur de sa pathologie.

Membres du jury :

Président et directeur, conseiller de thèse: CARNOY Christophe, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : STANDAERT Annie, Docteur en pharmacie et maitre de conférences en parasitologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : MAILLOT Pascale, Docteur en pharmacie, titulaire à la pharmacie Pasteur de Somain