

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

Soutenue publiquement le 28 septembre 2023

Par Mme **EL KOHEN YASMINE** née le 14 septembre 1996 à Villeneuve d'Ascq

**État des lieux et hiérarchisation des aires
thérapeutiques associées aux anticorps
monoclonaux et leurs dérivés disponibles chez
l'Homme**

Membres du jury :

Président : Pr Bertin Benjamin – PU en Immunologie

Directeur de thèse : Pr Carnoy Christophe – PU en Immunologie

Assesseur : Dr Annie Standaert - MCU en Parasitologie, directrice du département de pharmacie officinale

Membre extérieur : Dr Romain Léguillon – AHU au CHU de Rouen

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

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

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

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

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie 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	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

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

Remerciements

A mon directeur de thèse

Mr Christophe Carnoy - PU en immunologie

Pour avoir accepté l'encadrement de ce travail. Un grand merci pour vos précieux conseils, pour nos multiples échanges constructifs, pour votre disponibilité, votre soutien qui a largement contribué à l'aboutissement de ce travail. Merci pour votre confiance que vous m'avez accordé en m'intégrant dans ce beau projet qui nous lie. Merci de nous avoir transmis votre savoir, de nous avoir partagé votre passion à travers vos enseignements. Ce fût un très grand plaisir de travailler à vos côtés. Que cette thèse témoigne mon plus profond respect et l'admiration que je vous porte.

Aux membres du jury

Mme Annie Standaert – MCU en Parasitologie et biologie et directrice du département officinal

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci infiniment pour votre soutien sans faille durant l'intégralité de mon parcours. Merci pour votre patience, votre écoute, que vous avez porté à mon égard durant ces longues années. Merci pour toutes nos discussions, et vos conseils qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus. Merci pour vos enseignements, votre pédagogie. Que ce travail face preuve de remerciements, de tout mon respect, et de l'immense reconnaissance que je vous porte.

Mr Benjamin Bertin – PU en Immunologie

Merci pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury de thèse. Merci d'être parvenu à nous transmettre votre savoir tout au long de notre parcours universitaire. Merci pour votre encadrement et votre soutien tout au long de ma formation. Que ce travail témoigne de ma gratitude la plus sincère.

Mr Léguillon Romain – Pharmacien - AHU au CHU de Rouen

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et merci pour l'intérêt que vous avez pu porter à ce travail dans l'espoir de voir naître de futures collaborations autour de ce passionnant projet.

A ma famille

Merci à mes parents sans qui je ne serais pas la femme que je suis devenue aujourd'hui. Merci, pour votre patience face aux nombreuses épreuves auxquelles j'ai pu être confrontée et pour lesquelles, votre soutien sans faille m'a permis de surmonter chacun de ces obstacles. Merci de m'avoir transmis cette vocation médicale, et d'être parvenu à me transmettre des valeurs que je porterai au mieux pour vous faire honneur tout au long de ma vie et tout au long de mon exercice professionnel. Un simple merci, semble si dérisoire face à l'ampleur de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte à tous les deux.

A mon conjoint Julien, merci d'être entré dans ma vie et de m'avoir autant apporté depuis notre rencontre. Merci pour ton soutien, pour tout l'amour que tu me portes, pour ta patience durant ces dernières années de sacrifices. Merci de m'avoir accordé ce temps pour finaliser mes projets afin d'aboutir à mon épanouissement professionnel. Merci pour ton écoute, ta compréhension et ta loyauté. Merci d'avoir été mon pilier, et de l'être au quotidien. *Eu te amo meu amor.*

A mia Nonna, merci d'avoir su me transmettre ta détermination, ta combativité sans faille, merci aussi pour ton soutien, ta patience, nos discussions. Merci pour ton accompagnement, ton amour, et merci d'être présente en ce jour si cher à mes yeux.

A ma Mima et à mon papi qui malheureusement ne pourront être présent ce jour mais qui seront à jamais dans mon cœur. Papi que cette thèse témoigne toute l'admiration que je t'ai toujours porté et surtout la fierté d'être ta petite fille. Merci papi de m'avoir transmis ta passion de la médecine, depuis ma plus tendre enfance, et qui m'a depuis toujours poussée à poursuivre cette vocation médicale. Que ce travail et la finalisation de mon doctorat puisse de là-haut te rendre fier mon papi et ma mima aussi.

A mes Oncles et Tantes, cousins et cousines, Tati Sousou, Tonton Redouane , Tati Ghizou, Tonton saad, Tati Mounia , Tonton Idriss, Kenza, Chichou , Minou, Aidou , Reda, omar, Yanis , Neil ... Merci à tous d'avoir toujours été présents à mes côtés. Merci pour nos échanges, nos moments de bonheur partagés, pour votre soutien, vos encouragements. Merci d'être la meilleure famille que je n'aurai jamais pu espérer avoir. Merci pour la transmission de votre bienveillance, de ces valeurs familiales qui même si je me suis éloignée physiquement de vous tous, sachez que ces valeurs perdureront à jamais tant notre lien est fort et tant l'amour que je vous porte est grand. Tati Zizou, ma maman des îles, Tonton patrick , Zuzu, Matys, mon nono , merci à vous tous, pour votre soutien , pour votre joie de vivre, pour votre accompagnement depuis toujours et d'autant plus cette dernière année depuis mon installation sur ce petit caillou des Antilles.

A mes amis

A vous tous mes amis, Marine, Cam, Sam, Les Kiks, l'équipe, les copains du lycée, Elisa, Pia, les Brunelles, la team pharma, Sixt, Cha, Mathilde, Pauline...à vous tous ma famille d'adoption... Un grand merci. Sachez que je serais toujours être reconnaissante de tout l'amour que vous m'avez apporté durant toutes ces années. Merci pour vos rires, vos sourires. Merci pour tous ces moments de bonheur, que nous avons pu partager ensemble. Merci de m'avoir soutenue durant les périodes compliquées que j'ai pu traverser, merci de m'avoir comprise et merci pour votre aide afin de surmonter ces épreuves. Merci d'avoir toujours été là. Je vous aime.

A mes amis des îles, les couz, merci ma Alba, Hugo pour tous ces moments de bonheur partagés tous les 4, pour ces dîners, ces soirées... Pour tous nos moments de joie, pour votre gentillesse, pour votre générosité. Merci à vous d'être là à nos côtés.

A notre team infectiologue, en mémoire de cette fameuse année 2020 et du COVID, merci à mes anciens internes du service d'infectiologie, aujourd'hui devenus mes amis Camille, Jules, merci d'avoir été là durant ces années, merci pour ces moments de partage, merci pour tous ces moments de joie que nous avons vécu ensemble et pour lesquels je l'espère de nouveaux viendront s'ajouter à ces merveilleux souvenirs.

A ma nouvelle Pharmacie des îles

Merci Loïc, Céline, Thalie, mes collègues Andréa, Sophie, Arnaud, Anasthasia, Maxime, Anne, Isa, Pascal, Denise, Maria, Juliette. Merci à vous tous, pour votre soutien tout au long de ces derniers mois de travail. Merci pour vos conseils, pour votre écoute et votre patience. Merci pour ces moments partagés à la pharmacie, merci pour votre joie de vivre.

Un grand merci à ma Clairette et ma Linette, mes deux acolytes. Merci de m'avoir tant soutenue durant cette période, merci pour nos moments de détente partagés toutes les trois, merci pour nos discussions, pour votre gentillesse, pour votre amitié. Merci pour ce petit cadeau symbolique que vous m'avez fait et qui restera gravé. Merci à vous deux, ma nouvelle famille des îles, je vous aime les filles.

A tous ceux qui auront su marquer mon parcours

Merci à ma pharmacie de cœur la pharmacie du parvis St Michel. Merci à toute l'équipe, ou plutôt à cette famille que nous avons su créer, Sana, Anne-So, Py, Sanassy, ma Cha d'amour.... Sachez que je vous porte tous dans mon cœur.

Merci à toi Ibra, merci pour ta confiance depuis notre première rencontre. Merci pour le partage de tes valeurs, merci pour ton soutien et merci pour ta compréhension. Merci de m'avoir transmis ton savoir, partagé ton expérience, merci d'avoir pleinement contribué à ma formation professionnelle. Merci pour ton amitié, merci pour les mots juste que tu as pu avoir lors de ces longues discussions que nous avons pu partager. Merci pour tout Ibra.

A l'ensemble du corps professoral

Je tenais finalement à remercier l'ensemble du corps professoral de l'université de Lille et du CHU de Lille, pour votre dévouement et la transmission de votre savoir. Merci d'avoir contribué à notre formation professionnelle durant ces longues années universitaires.

Abréviations

Ac : Anticorps

AcM : Anticorps Monoclonaux

ADC : *Antibody drug conjugate* (Anticorps conjugué)

ADCC : *Antibody dependant cell mediated cytotoxicity* (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de la mise sur le marché

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CH : Domaine constant de la chaîne lourde

CL : Domaine constant de la chaîne légère

DCI : Dénomination commune internationale

EMA : Agence européenne des médicaments

Fab : Fragment des Ig interagissant avec l'épitope de l'Ag

Fc : Fragment des Ig interagissant avec le système immunitaire

FcR : Récepteur des Immunoglobulines

FDA : Food and drug administration

HAS : Haute autorité de santé

HeTop: *Health Terminology, ontology portal*

Ig: Immunoglobulines

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LAL : Leucémie aiguë lymphoïde

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

NK : Natural killer

UE : Union européenne

VH : Domaine variable de la chaîne lourde

VL : Domaine variable de la chaîne légère

VRS : Virus respiratoire syncytial

Liste des Tableaux

Tableau 1. Présentation illustrative et comparative des différentes bases de données recensant les connaissances relatives aux AcM.

Tableau 2. Hiérarchisation des spécialités appartenant à l'aire thérapeutique de l'oncologie comprenant ainsi les spécialités d'oncohématologie.

Tableau 3. Hiérarchisation des spécialités appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire.

Tableau 4. Hiérarchisation des indications des tumeurs hématopoïétiques.

Tableau 5. Hiérarchisation des indications des tumeurs solides.

Tableau 6. Hiérarchisation des indications appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire.

Tableau 7. Classification des spécialités disponibles à l'officine.

Liste des figures

Figure 1. Nombre cumulé d'anticorps thérapeutiques approuvés pour la première fois aux États-Unis ou dans l'UE, 1986-2019.

Figure 2. Structure d'une Immunoglobuline de type IgG

Figure 3. Dates clés de l'histoire de la recherche sur les Ac conduisant à l'élaboration de la technique de production des AcM.

Figure 4. Technique d'hybridome utilisé dans la production d'anticorps monoclonaux.

Figure 5. Évolution chronologique des anticorps monoclonaux

Figure 6. Schématisation des fragments d'anticorps dans l'ordre de gauche à droite : Fab, scFv, Vh-Vh.

Figure 7. ADC ciblant une cellule tumorale via l'antigène et via l'action chimique de la molécule conjuguée.

Figure 8. Schématisation de divers formats d'anticorps recombinants.

Figure 9. Présentation d'une fiche technique de l'agence européenne du médicament en prenant à titre d'exemple le dupilimumab (Dupixent®)

Figure 10. Présentation d'une partie du tableau de la base de données : The Antibody society prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Figure 11. Présentation du résultat d'une requête au sein du portail IMGT® prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Figure 12. Présentation d'une requête émise au sein de la base de données de l'HAS en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Figure 13. Présentation d'une requête émise au sein de la base de données : HeTop en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Figure 14. Présentation d'une fiche pédagogique issue de la base Acthera® en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Figure 15. Flow chart représentant la sélection des AcM entrant dans la constitution de la hiérarchisation.

Figure 16. Répartition en valeur absolue du nombre de spécialités d'AcM et de leurs dérivés disponibles chez l'Homme classés en fonction de leur principale aire thérapeutique.

Figure 17. Répartition en pourcentage des spécialités d'AcM et de leurs dérivés en fonction de leur principale aire thérapeutique associée.

Figure 18. Répartition du nombre de spécialités impliquées dans la prise en charge de l'ensemble des pathologies appartenant à l'aire thérapeutique de l'oncologie et de l'oncohématologie.

Figure 19. Classification du nombre d'indications thérapeutique pour chaque spécialité du domaine des troubles à médiation immunitaire et leur répartition en fonction des aires thérapeutiques associées.

Figure 20. Classification du nombre de spécialités impliquées dans la prise en charge de l'ensemble des pathologies appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaires.

Figure 21. Répartition des spécialités en fonction de leur structure globale.

Figure 22. Répartition des molécules en fonction de leur isotype.

Figure 23. Répartition des spécialités disponibles à l'officine selon leurs aires thérapeutiques principales.

Figure 24. Répartition en pourcentage des spécialités disponibles à l'officine selon leurs aires thérapeutiques principales.

Table des Matières

I.	INTRODUCTION GENERALE	19
1.	AVANT-PROPOS	19
2.	LES ANTICORPS MONOCLONAUX ET LEURS DERIVES	20
2.1.	<i>Structure des anticorps</i>	20
2.2.	<i>Histoire et développement des AcM</i>	21
2.3.	<i>De nouveaux formats : optimisation des anticorps thérapeutiques</i>	24
i.	Fragments d'anticorps monoclonaux	24
ii.	Protéines de fusion	25
iii.	Anticorps conjugués (Antibody- drug conjugate - ADC)	25
iv.	Anticorps bispécifiques	25
3.	UTILISATION DE CES THERAPEUTIQUES	26
4.	REFERENTIELS D'INFORMATIONS	27
4.1.	<i>Internationaux</i>	27
i.	EMA	27
ii.	The Antibody Society®	28
iii.	IGMT®	29
4.2.	<i>National</i>	31
i.	HAS	31
ii.	HeTop®	32
iii.	Acthera®	33
4.3.	<i>Comparaison des bases de données</i>	33
5.	PROBLEMATIQUE	34
II.	MATERIELS ET METHODES	35
1.	RECUEIL DES DONNEES	35
2.	SELECTION DES DONNEES	36
2.1.	<i>Critères d'inclusion</i>	36
2.2.	<i>Critères d'exclusion</i>	36
3.	EXTRACTION DES DONNEES	37

4.	STRUCTURATION DE LA COLLECTE DES DONNEES	38
4.1.	<i>Structure du tableur Excel</i>	38
4.2.	<i>Structuration des résultats</i>	39
i.	Constitution des requêtes d'exploitation des données.....	39
III.	RESULTATS	39
1.	SELECTION DES AcM ET DERIVES	39
2.	TABLEAU DE HIERARCHISATION DES DONNEES	40
3.	EXPLOITATION DES DONNEES SELON LES REQUETES DEFINIES	41
3.1.	<i>Répartition des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés par aires thérapeutiques</i>	41
3.2.	<i>Hiérarchisation des deux principales aires thérapeutiques</i>	43
i.	Oncologie et oncohématologie	43
ii.	Affections inflammatoires et troubles immunitaires	47
iii.	Hiérarchisation par indications thérapeutiques.....	51
3.3.	<i>Répartition des AcM et de leurs dérivés en fonction de leur structure</i>	55
3.4.	<i>Répartition des AcM et de leurs dérivés disponibles à l'officine</i>	57
IV.	DISCUSSION.....	60
V.	CONCLUSION	64
VI.	ANNEXES	65
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	80

I. Introduction générale

1. Avant-propos

Médicaments complexes et d'apparition relativement récente, les anticorps monoclonaux (AcM) ont été identifiés comme l'une des voies thérapeutiques les plus prometteuses de ces dernières années. L'identification par la recherche fondamentale de nouvelles cibles thérapeutiques, a permis l'essor de cette approche à base de molécules biologiques. Au cours de cette dernière décennie, la série d'articles "Antibodies to Watch" (1–12,12–14) a documenté les résultats des efforts de l'industrie pharmaceutique, pour mettre à disposition des anticorps thérapeutiques toujours plus innovants et étant devenus un pilier de l'arsenal thérapeutique. Nous assistons ces dix dernières années à une forte croissance du nombre d'AMM autorisées et d'extensions d'indications médicales accordées (Fig.1).

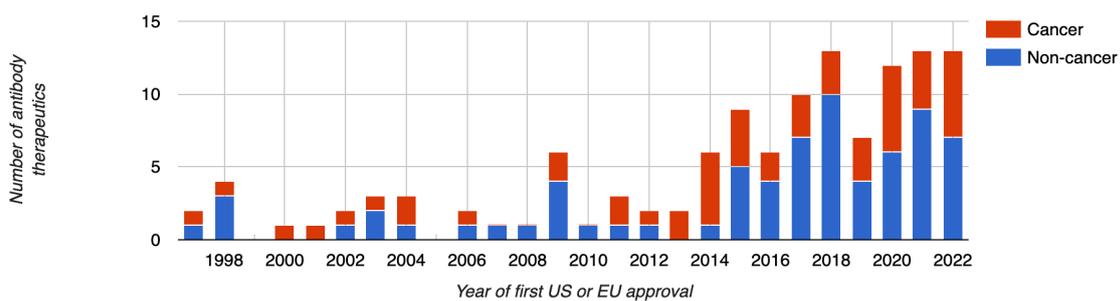


Figure 1. Nombre cumulé d'anticorps thérapeutiques approuvés pour la première fois aux États-Unis ou dans l'UE, 1997-2022

Source The Antibody Society [Internet] (15)

L'évolution rapide de cette classe médicamenteuse, nous expose aujourd'hui à une problématique relative à la hiérarchisation des aires thérapeutiques et notamment à l'accès direct aux informations associées à chacune de ces molécules. Fort de ces constatations, il paraissait nécessaire de dresser un état des lieux de la situation actuelle, en se plaçant du point de vue des professionnels de santé confrontés à l'usage et à la délivrance de cet arsenal thérapeutique.

2. Les Anticorps monoclonaux et leurs dérivés

2.1. Structure des anticorps

Les anticorps sont des glycoprotéines appartenant à la famille des immunoglobulines conçues pour cibler un épitope spécifique sur un antigène. Ils sont formés par un ensemble de domaines constants IgC et de domaines variables IgV, localisés au sein de quatre chaînes polypeptidiques (**Fig.2**):

2 chaînes lourdes (notées H pour *heavy*) et **2 chaînes légères** (notées L pour *light*) identiques entres elles, et reliées par des ponts disulfures.

- Chaque **chaîne lourde** comprend 3 ou 4 domaines constants (notés CH1, CH2, CH3 voire CH4) et un domaine variable VH;
- Chaque **chaîne légère** comprend 1 domaine constant CL et 1 domaine variable VL.

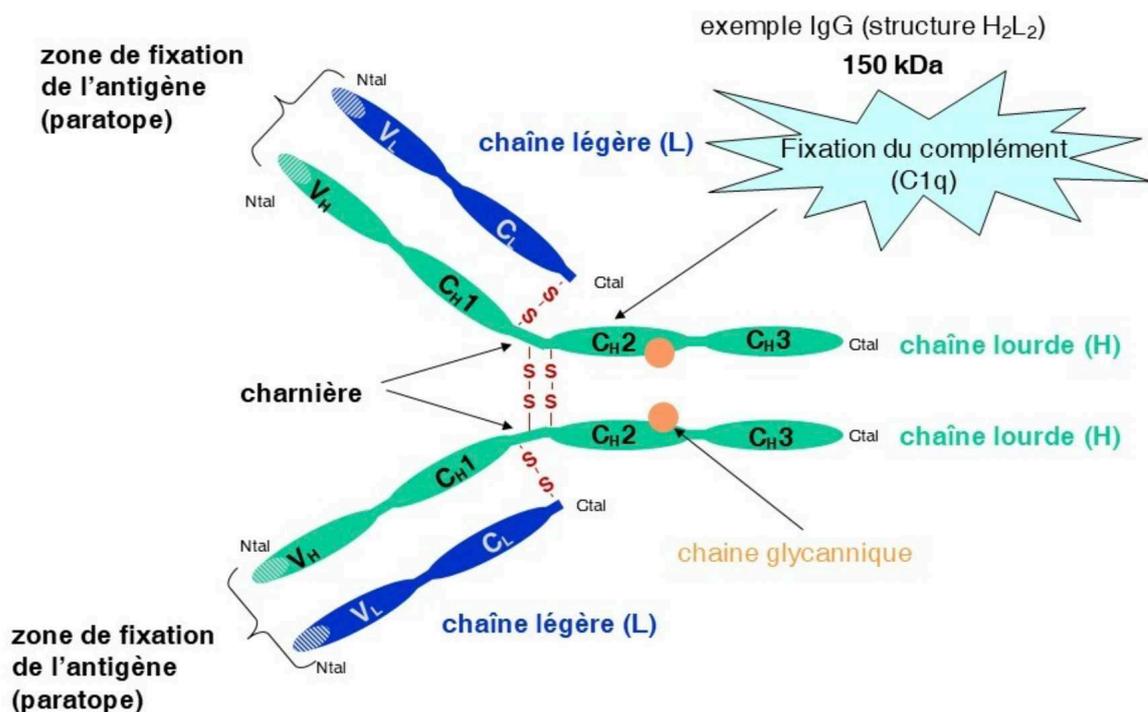


Figure 2. Structure d'une Immunoglobuline de type IgG.

Source Structure d'une Immunoglobuline [Athera] [Internet](16)

La **partie variable** est constituée de régions hypervariables qui participent à la structure du paratope, qui interagira avec l'épitope. Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques par anticorps.

La **partie constante** quant à elle n'interagit pas avec l'antigène mais permet d'activer le complément et d'être reconnue par les récepteurs des immunoglobulines (FcR) des cellules immunitaires innées (macrophages, les neutrophiles ou les cellules natural killer (NK))(16).

Ces molécules bi-fonctionnelles présentent donc à la fois une capacité de fixation directe à l'antigène (portion Fab) correspondant aux domaines : CH1/ VH de la chaîne lourde et CL/VL de la chaîne légère et une capacité d'interaction avec le système immunitaire (portion Fc) correspondant aux domaines : CH2/CH3.

2.2. Histoire et développement des AcM

La mise au point de la technique de production des anticorps monoclonaux est issue d'un long processus de recherche et de développement qui a débuté avec Paul Ehrlich à la fin du XIX^{ème} siècle (**Fig.3**) (17). Dès 1894, Ehrlich démontre le fait que des antigènes pouvaient être reconnus par des molécules présentes dans le sang, les anticorps. S'en est suivi l'essor de la sérothérapie qui a montré que l'on pouvait traiter des pathologies infectieuses (diphtérie, tétanos) avec des sérums d'animaux immunisés par des antigènes (18).

En 1975, Georges Köhler et César Milstein publient dans la revue britannique « *Nature* », la technique de production d'anticorps monoclonaux, issus d'un seul clone de lymphocyte B (19).

Cette avancée majeure couronnée par le prix Nobel de médecine en 1984, est le véritable point de départ de l'essor des thérapies ciblées par les anticorps monoclonaux (20).

En 1986, soit onze ans après la découverte de Köhler et Milstein, la FDA autorise le muromomab, premier anticorps monoclonal thérapeutique indiqué dans la prévention du rejet aigu d'allogreffes rénales (21).

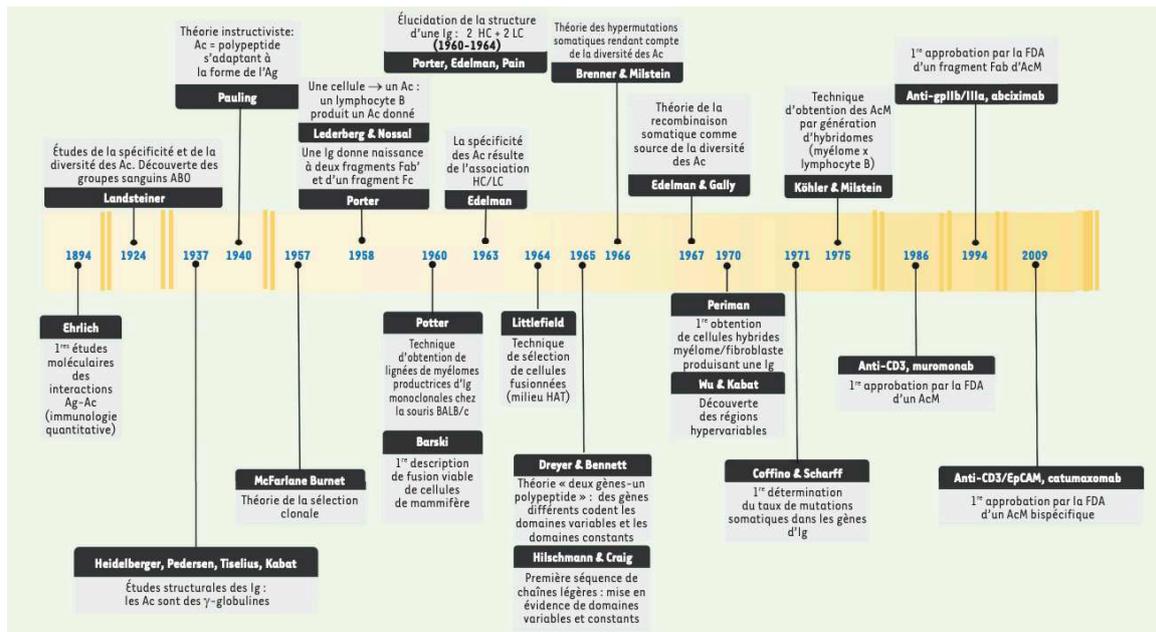


Figure 3. Dates clés de l'histoire de la recherche sur les Ac conduisant à l'élaboration de la technique de production des AcM.

Source Les anticorps monoclonaux : L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse. Médecine/sciences. Déc 2019 (12)

La technique de Köhler et Milstein consistait à fusionner des cellules de myélome de souris avec des splénocytes de souris immunisées dans un milieu sélectif qui permettait d'obtenir une cellule hybride désignée sous le terme d'hybridome (22). Ces cellules immortalisées avaient la capacité de produire de grande quantité d'anticorps issus d'un même clone de lymphocyte B, d'où le nom d'anticorps monoclonaux (Fig.4). Les premiers anticorps monoclonaux étaient donc exclusivement d'origine murine (-momab).

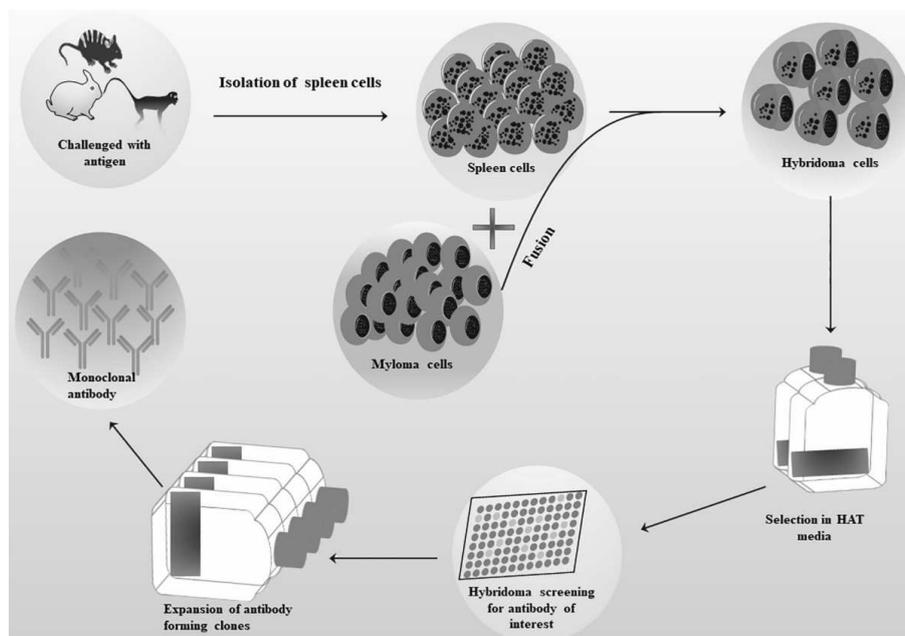


Figure 4. Technique d'hybridome utilisé dans la production d'anticorps monoclonaux.

Source Parry HA, et al. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations (23)

Cependant, l'utilisation des anticorps murins est restée limitée en raison de leur forte immunogénicité, ainsi que de leur faible fonction effectrice et de leur courte durée de vie une fois administré chez l'Homme (24). Toutefois de nombreux anticorps monoclonaux d'usage thérapeutique sont aujourd'hui commercialisés ou en voie de l'être et cela a été largement facilité dans le courant des années 1980 par l'évolution des techniques de production (Fig.5).

En effet des techniques de biologie moléculaire ont permis de développer successivement :

- Des anticorps monoclonaux chimériques (-*ximab*), dont les parties constantes d'immunoglobulines humaines sont greffées sur les parties variables d'une immunoglobuline murine.
- Des anticorps humanisés (-*zumab*) en 1988, dans lesquels les parties hypervariables se liant à l'antigène sont d'origine murine et greffées sur des immunoglobulines humaines.
- Les anticorps totalement humains (-*umab*), émergeant en 1994. (25)

Ces techniques de chimérisation et plus récemment d'humanisation ont ainsi apporté une meilleure tolérance et une meilleure efficacité de ces molécules.

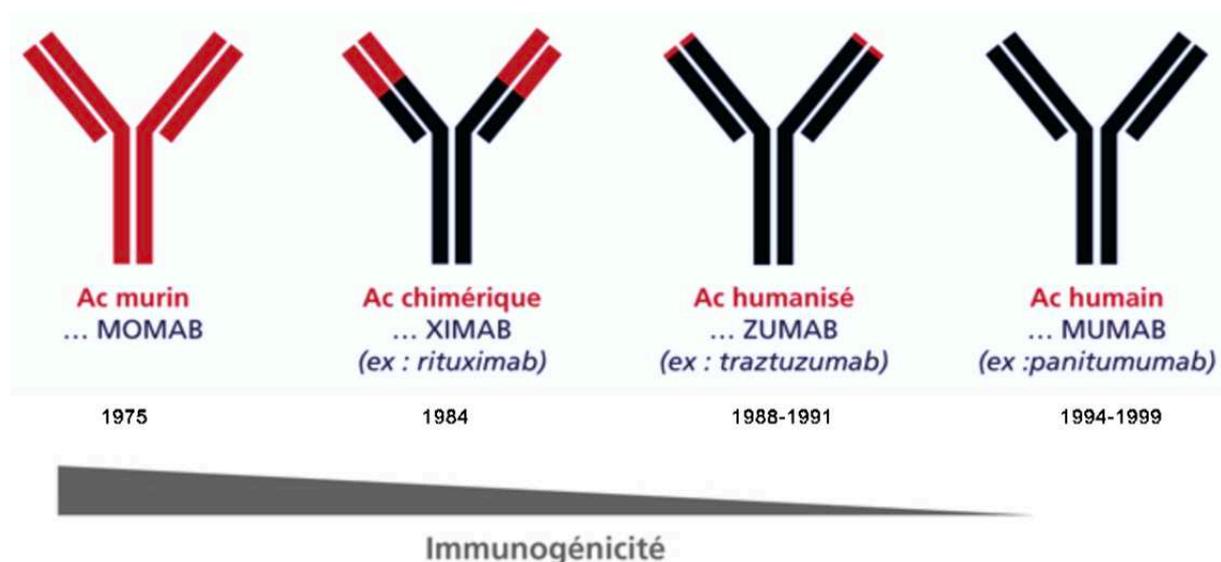


Figure 5. Évolution chronologique des anticorps monoclonaux

Source Salain H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. (26)

2.3. De nouveaux formats : optimisation des anticorps thérapeutiques

i. Fragments d'anticorps monoclonaux

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis d'utiliser des fragments d'anticorps monoclonaux pour élaborer des dérivés de ces médicaments (Fig.6).

❶ **Le format Fab**

Nous retrouvons les fragments Fab, correspondant aux premiers fragments d'anticorps approuvés pour un usage thérapeutique (27). Ces fragments sont composés d'un domaine constant et d'un domaine variable pour chacune des chaînes, lourde et légère. (27).

❷ **Le format Fv (scFv)**

Le format Fv correspond à des fragments variables à chaîne unique (scfv), composés des domaines variables des chaînes lourdes (VH) et légères (VL) reliées par un peptide de liaison, constitué d'acides aminés. Ce fragment conserve la spécificité de l'immunoglobuline d'origine, malgré le retrait des régions constantes et l'introduction d'un lieu (27).

❸ **Le format VHH**

Le format VHH correspond à un fragment constitué d'un seul domaine d'anticorps variable monomérique. Comme un anticorps complet, il est capable de se lier de façon sélective à un antigène spécifique (27).

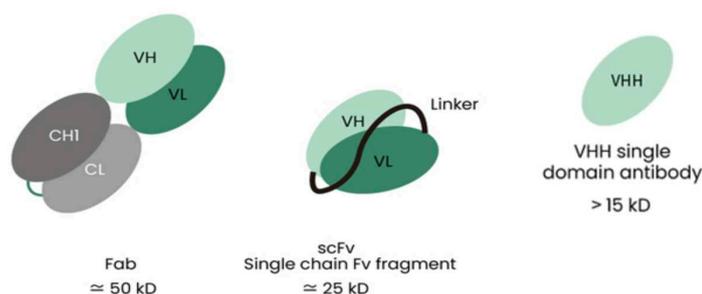


Figure 6. Schématisation des fragments d'anticorps dans l'ordre de gauche à droite : Fab, scFv, Vh-Vh.

Source : La Gazette du LABORATOIRE – La production et l'application des fragments d'anticorps (27)

L'ensemble de ces fragments présentent donc un seul site de liaison et sont ainsi utilisés dans des cas où la bivalence n'est pas nécessaire. D'autre part, grâce à l'absence de la portion Fc, ces fragments présentent un intérêt afin de limiter leur toxicité, de plus cela leur confère un temps de demi-vie plus court (28).

ii. Protéines de fusion

La partie Fc des IgG a également pu être mise à profit en, les fusionnant génétiquement à des parties extracellulaires des récepteurs afin de créer des molécules hybrides que sont les protéines de fusion (Fig.7). Il s'agit le plus souvent de protéines recombinantes associant une partie moléculaire ayant des capacités de liaison à une cible mimant ainsi des récepteurs dimériques, associé à ce fragment Fc d'anticorps (-cept) (29).

iii. Anticorps conjugués (Antibody- drug conjugate - ADC)

Les progrès de l'ingénierie chimique ont permis de combiner des anticorps avec des agents chimiques via l'utilisation d'un agent de liaison (linker) (Fig.7). Ces dérivés permettent ainsi de cumuler la spécificité du ciblage de l'anticorps avec les effets cytotoxiques puissants des molécules chimiques ou des radio-isotopes, constituant ainsi une approche ciblée des chimiothérapies anti tumorales (28).

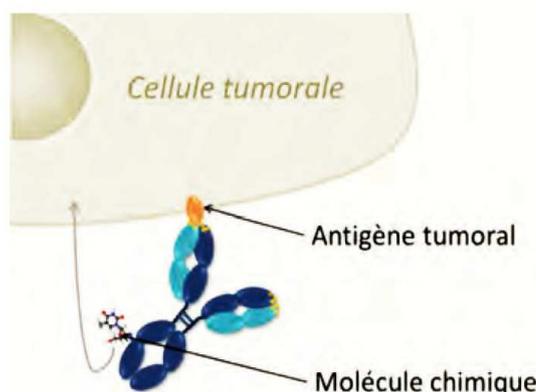


Figure 7. ADC ciblant une cellule tumorale via l'antigène et via l'action chimique de la molécule conjuguée.

Source *biomedicaments2.pdf* [Internet]. Disponible sur: <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf> (28)

iv. Anticorps bispécifiques

Plus récemment, nous assistons à l'émergence de nouveaux anticorps présentant deux portions Fab différentes, on parle alors des anticorps bispécifiques, ciblant deux épitopes différents. Ces molécules ont été développées dans le but d'augmenter la spécificité du ciblage de ces thérapies permettant ainsi d'accroître la fonctionnalité de ces anticorps.

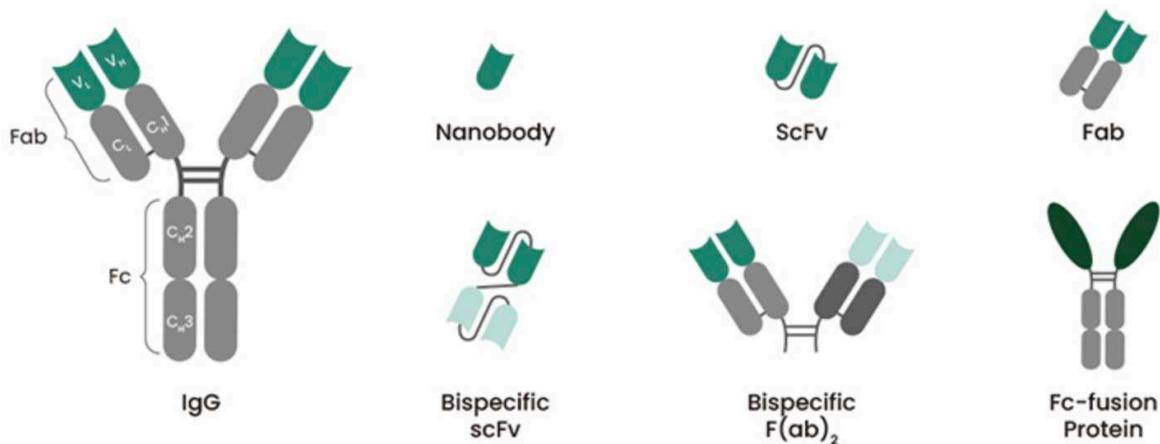


Figure 8. Schématisation générale de divers formats d'anticorps recombinants.

Source La Gazette du LABORATOIRE - Production d'anticorps recombinants dans la découverte de médicaments(30)

Ainsi les nouvelles formulations de cette classe de médicaments ont donc permis d'apporter une extension de l'arsenal thérapeutique, en offrant des traitements plus stables in vivo mais surtout nettement moins immunogènes (31).

3. Utilisation de ces thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux (AcM) constituent un arsenal vaste et varié. Nous assistons en effet depuis ces dernières années à la multiplication du nombre d'AcM mis sur le marché dans des indications plus diversifiées les unes que les autres et pour lesquelles l'arsenal thérapeutique était jusqu'alors restreint. Outre le nombre de molécules en croissance d'années en années, nous assistons à l'extension progressive des indications thérapeutiques approuvées. Initialement, la contribution des AcM regroupait deux grandes aires thérapeutiques : les cancers et les pathologies inflammatoires. Rapidement ces deux principaux domaines, ont été rejoints par de nouvelles aires thérapeutiques, comme l'hématologie, l'ophtalmologie, les désordres génétiques, les troubles d'ordre métabolique, la neurologie, ou encore l'infectiologie.

Ces molécules sont donc principalement utilisées à des fins thérapeutiques, mais aussi à visée préventive (exemple du Nirsevimab- BEYFORUS®) ou encore dans le cadre d'un usage diagnostique (exemple du Besilesomab -SCINTIMUN®).

4. Référentiels d'informations

Face à la croissance exponentielle de ces molécules thérapeutiques, il est vite apparu nécessaire de proposer des bases de données rassemblant les différentes caractéristiques de ces molécules complexes.

4.1. Internationaux

Sur le plan international, nous nous intéresserons ici à trois bases de données. La première n'est autre que la base officielle de l'EMA puis nous traiterons également les bases : *The Antibody society*[®] et celle de *l'IMGT*[®].

i. EMA

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne (UE) chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE. L'Agence utilise un large éventail de mécanismes réglementaires pour atteindre leurs objectifs.

Concernant les médicaments à usage humain, une section leur est spécifiquement dédiée afin de fournir des informations aux professionnels concernés.

L'avantage de cette source d'information est le caractère officiel ainsi que les mises à jour régulières du statut de cet arsenal thérapeutique. Toutefois l'inconvénient est l'absence d'une classification globale de ces molécules. Il est en effet nécessaire de chercher manuellement chaque molécule au sein du moteur de recherche. Une fois la requête lancée on y retrouve de multiples résultats dont des fiches associées à la molécule. On obtient ainsi parmi les résultats des fiches techniques qui recensent différents paramètres (**Fig.9**). Parmi ces paramètres on y retrouve : le statut d'approbation au sein de l'union européenne, une vue d'ensemble relative à la molécule, des détails d'autorisation : nom commercial, substance active, aires thérapeutiques en usant la terminologie MeSH. Pour rappel, le MeSH est un thésaurus biomédical publié et mis à jour par la *National Library of Medicine* (US), et utilisé notamment pour l'indexation des références bibliographiques de *PubMed Medline*[®]. Ces termes, constituent une terminologie scientifique de référence utilisée en recherche, dans le but de structurer et hiérarchiser les connaissances médicales et ainsi faciliter les requêtes émises. Cette terminologie permet d'organiser les connaissances afin de structurer les informations médicales susceptibles d'alimenter la fonction d'expansion sémantique.

Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Dupilumab

dupilumab

AUTHORISED
This medicine is authorised for use in the European Union.

Authorisation details

Product details

Name	Dupilumab
Agency product number	EMA/H/C/004390
Active substance	dupilumab
International non-proprietary name (INN) or common name	dupilumab
Therapeutic area (MeSH)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis, Atopic • Prurigo • Esophageal Diseases • Asthma • Sinusitis
Anatomical therapeutic chemical (ATC) code	D11AH05

Figure 9. Présentation d'une fiche technique de l'agence européenne du médicament en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Source EMA. European Medicines Agency. 2018(32)

ii. The Antibody Society®

Fondée en 2007, *The Antibody Society*® est une association commerciale internationale à but non lucratif représentant des individus et des organisations impliqués dans la recherche et le développement liés aux anticorps. *The Antibody Society* a participé à des recherches qui ont abouti à de nombreuses publications sur la thématique des anticorps, notamment la série d'articles annuels « *Antibodies to Watch* » (1–5, 6–12, 12–14). Parmi leurs travaux on y retrouve également une section dédiée aux collectes de données relatives aux anticorps thérapeutiques. Ils collectent en effet des données relatives aux molécules approuvées et celles en cours d'examen réglementaire.

Le tableau interactif de ces données peut être filtré en fonction de plusieurs paramètres notamment les aires thérapeutiques ou encore les indications de chacune de ces spécialités (Fig.10). Toutefois les indications répertoriées restent très limitées avec seulement la première indication approuvée citée au sein de leur base. Nous soulignons ainsi un manque de visibilité relatif aux multiples indications pouvant être associées aux molécules. Cela constitue en effet un critère limitant, dans un contexte où les extensions d'indications thérapeutiques ne cessent de croître. Par ailleurs, nous constatons que la terminologie choisie ne répond pas à la sémantique utilisée dans le cadre de recherche, via l'usage des MeSH terms. Ce manque de standardisation des

données peut parfois poser problème. En effet une harmonisation de ces dernières faciliterait nettement la constitution de requêtes et donc l'usage de cette base.

Cela reste néanmoins une ressource intéressante dans le cadre de l'actualisation des connaissances avec notamment le recensement des molécules en cours de révision ou en cours d'approbation. De plus, nous retrouvons au sein de leur collecte, les produits ayant obtenu des autorisations mais qui ont ensuite été retirés du marché, permettant ainsi d'avoir une vision rétrospective. Toutefois il reste important de noter que les produits biosimilaires et les protéines de fusion y sont exclus.

INN	Brand Name	Therapeutic Area	Indication First Approved or Reviewed	First EU approval year
Donanemab	(Pending)	Neurological disorders	Alzheimer's disease	NA
Dostarlimab	Jemperli	Cancer	Endometrial cancer	2021
Dupilumab	Dupixent	Immune-mediated disorders	Atopic dermatitis	2017
Durvalumab	IMFINZI	Cancer	Bladder cancer	2018

Figure 10. Présentation d'une partie du tableau de la base de données : The Antibody society® prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Source The Antibody Society [Internet]. (15)

iii. IGMT®

IGMT® ou le système international d'information sur l'immunogénétique, est un système d'information international pionnier dans le domaine de l'immunogénétique et de l'immunoinformatique. Il met à la disposition de la communauté scientifique des bases de données et des outils basés sur l'IGMT-ONTOLOGIE pour une exploration approfondie de la réponse immunitaire adaptative (33).

Au sein de leur portail nous y retrouvons, un moteur de recherche (www.imgt.org/mAb-DB/query), dédié aux entités cliniques des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés ayant des indications thérapeutiques pour lesquels nous y retrouvons différents paramètres informatifs, relatifs à la spécialité recherchée (Fig.11). Dans cette base, figurent des informations relatives à la dénomination, le nom commercial, l'identification de la molécule, son type, son format, sa cible. On y recense également l'application thérapeutique de la spécialité en y répertoriant les différentes aires thérapeutiques ainsi que les indications cliniques relatives à la molécule, pour lesquelles nous y retrouvons le statut de développement de chacune de ces indications. Pour finir nous y retrouvons le statut d'approbation des spécialités.

D'autre part cette base accorde également une section permettant de générer de multiples requêtes avec la possibilité d'y inclure des filtres facilitant ainsi la spécificité de la recherche.

Cette base constitue donc une référence dans le domaine, de par la richesse des données mises à disposition. Toutefois nous regrettons encore une fois, l'absence d'une classification globale des molécules décrites par indications.

Par ailleurs, compte tenu du fait qu'il s'agisse ici d'une base de données à visée internationale, l'application des traitements et des aires thérapeutiques évoquées englobent d'une part les molécules approuvées par la FDA mais aussi celles accordées par d'autres régions du monde.

WELCOME!
to IMGT/mAb-DB
 THE INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM®




IMGT/mAb-DB result

Version: 2.0.6 (2023-04-14)

Your query: INN = dupilumab

Number of results: 1

IMGT/mAb-DB ID	INN	INN Number	INN Prop. List	INN Rec. List	Common name	Proprietary name	Species	IMGT receptor type	Format	Receptor identification	Radiolabelled / Conjugated / Fused	IMGT/2Dstructure-DB	IMGT/3Dstructure-DB
449	dupilumab	9669	108 (2012)	70 (2013)	CD124, REGN668, SAR231893	DUPIXENT®	Homo sapiens	IG		IgG4 - kappa		9669	6wq8 6wqz 6wqj 6wqk 6wql

Specificity target name and species	Development Technology	Origin clone species	Origin clone name	Company	Expression system	Application	Clinical domain	Mechanism of action	Clinical indication	Development status	Regulatory agency status and year	Clinical trials	Authority decisions
IL4R (Interleukin 4 receptor, IL4RA, IL-4RA, CD124) [Homo sapiens]	VelocImmune®			Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Tarrytown NY USA) / Sanofi (Paris France)		Therapeutic	Immunology		Asthma	Phase M	FDA approval October 19, 2018		
						Therapeutic	Immunology		Atopic dermatitis (AD)	Phase M	FDA approval April 19, 2017		
						Therapeutic	Immunology		Nasal polyposis	Phase M	FDA approval June 26, 2019		
						Therapeutic	Inflammation		Esophagitis eosinophilic	Phase M	FDA approval May 20, 2022; Orphan drug (FDA designation) September 05, 2017	109 studies found, 60 recruiting	FDA: (BLA) 60 761055
						Therapeutic	Immunology		Bullous pemphigoid		Orphan drug (FDA designation) August 21, 2019		
						Therapeutic	Dermatology		Prurigo	Phase M	FDA approval September 28, 2022		

Figure 11. Présentation du résultat d'une requête au sein du portail IMGT® prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Source Manso T, et al. Mechanisms of action of monoclonal antibodies in oncology integrated in IMGT/mAb-DB (34)

4.2. National

Concernant les sources nationales d'informations nous y retrouvons évidemment la ressource officielle que représente la Haute Autorité de Santé (HAS). Outre cette base de données officielle nous nous intéressons également aux deux portails mis en place dans un cadre de recherche hospitalo-universitaire que sont : HeTop® et Acthera®.

i. HAS

La HAS créée par la loi du 13 août 2004 s'apparente en France à l'agence européenne du médicament. Il s'agit en effet d'une autorité publique indépendante à caractère scientifique, qui vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes. Sa mission est d'évaluer les médicaments, les dispositifs médicaux et les actes professionnels, mais aussi de recommander les bonnes pratiques professionnelles ou de mesurer la qualité dans les hôpitaux cliniques et en médecine de ville (35).

Dans le cadre de la mise à disposition des informations, ce portail offre aux utilisateurs un moteur de recherche assimilable à celui de l'EMA, permettant ainsi de lancer des requêtes en fonction des besoins des utilisateurs. En l'occurrence si on se base sur cet arsenal thérapeutique que sont les AcM, on y retrouve en lançant la requête un historique des avis ainsi qu'une synthèse des informations techniques relatives à la molécule étudiée (Fig.12). Toutefois nous soulevons à nouveau un souci relatif aux indications que nous ne retrouvons pas au sein de cette base de manière précise.

HAS Médicament ▾ Vaccination ▾ Dispositif ▾ Évaluation économique ▾ Moyens d'information ▾ Agenda

DUPIXENT (dupilumab)

Informations techniques

Code ATC	D11AH05
Exploitant	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Présentation	<ul style="list-style-type: none">• DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie 1 seringue préremplie en verre siliconé de 1.14 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 776 9 3) 2 seringues préremplies en verre siliconé de 1.14 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 777 0 9)• DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie 1 seringue préremplie en verre siliconé de 2 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 3 0) 2 seringues préremplies en verre siliconé de 2 ml avec dispositifs de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 4 7)• DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli 2 stylos préremplis en verre siliconé de 2 ml (CIP : 34009 301 991 9 0)

Figure 12. Présentation d'une requête émise au sein de la base de données de l'HAS en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Source Haute Autorité de Santé [Internet](36)

ii. HeTop®

HeTop® est un portail de terminologie et d'ontologie de santé mis en place par le CHU de Rouen et qui est utilisé comme source de données primaire pour les informations sur la santé et les médicaments. Cette classification permet d'apporter une optimisation certaine dans la génération de concepts de recherche et facilite ainsi la constitution de requêtes ciblées, itératives et surtout reproductibles. Au sein de cette base on retrouve plus de 3 millions de concepts disponibles dans plusieurs langues à travers plus de 100 terminologies ou ontologies (37).

Concernant les anticorps monoclonaux, on constate au sein de cette base que comme pour celle de l'EMA, il apparaît nécessaire de rechercher manuellement l'anticorps qui nous intéresse. Une fois la requête lancée nous obtenons, des résultats relatifs aux concepts et aux terminologies MeSH associés à la molécule. Cela répond donc aux objectifs fixés par ce portail, en facilitant ainsi la constitution de requête de recherche. Au sein de cette base nous ne retrouvons, donc pas explicitement les indications thérapeutiques associées aux anticorps, car cela n'entre effectivement pas dans le cadre des objectifs fixés par l'organisme lors de la création de ce portail (Fig.13).

The screenshot shows the HeTOP portal interface. At the top, there is a search bar with 'dupilumab' entered. Below the search bar, the results are displayed under the heading 'Dupilumab (MeSH Concept Supplémentaire)'. The interface includes tabs for 'Description', 'Hiérarchies', 'Relations', and 'PubMed / Doc'CISMeF'. There are also buttons for 'Intra-terminologiques' and 'Inter-terminologiques'. The results are organized into several sections:

- Type(s) sémantique(s) (3):**
 - facteur immunologique (Type sémantique UMLS)
 - protéine, peptide ou acide aminé (Type sémantique UMLS)
 - Substance pharmacologique (Type sémantique UMLS)
- Concept(s) lié(s) au record (4):**

Code	Concept	Type
PT	dupilumab	MeSH Concept
NT	Dupixent	MeSH Concept
NT	REGN668	MeSH Concept
NT	SAR231893	MeSH Concept
- Termes(s) MeSH associé(s) pour l'indexation (1):**
 - anticorps monoclonaux humanisés (Descripteur MeSH)
- Informations d'indexation MeSH (2):**
 - antiasthmiques (Descripteur MeSH)
 - sous-unité alpha du récepteur à l'interleukine-4/antagonistes et inhibiteurs (Descripteur MeSH/Qualificatif MeSH)

Figure 13. Présentation d'une requête émise au sein de la base de données : HeTop en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent®)

Source Léguillon R, Gosselin L, Carnoy C, et al. Integrating a new knowledge organisation system for monoclonal antibodies for therapeutic use authorised in Europe into HeTOP terminology-ontology server.(37)

iii. Acthera[®]

Acthera[®] est une base de données pédagogique destinée aux professionnels de santé et aux étudiants en médecine, pharmacie ou en sciences, qui recense les anticorps monoclonaux thérapeutiques et leurs dérivés (dont les protéines de fusion), ayant été approuvés par l'EMA. La base de données est mise à jour tous les mois en parcourant manuellement le site web de l'EMA à la recherche de nouveaux anticorps monoclonaux et biosimilaires approuvés et utilisés en médecine humaine.

Une fois identifiés, les anticorps sont intégrés dans la base de données Acthera[®] sous forme de fiches pédagogiques (Fig.14).

Dupilumab (DUPIXENT[®])

- Code ATC : D11AH05
- Structure : AcM humain, IgG4
- Nomenclature Ge : IgG4κ G4e1
- Cible: IL-4Ra, chaîne alpha commune au récepteurs à l'IL-4 et l'IL-13
- Mode d'administration : SC
- Forme galénique : solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli (auto-injection) de 1,14 ml (175 mg/ml) ou de 2 ml (150 mg/ml) (boîte de 2)
- Date d'AMM : FDA mars 2017/ EMA septembre 2017
- Laboratoires : sanofi-aventis groupe
- Indications :
 - Dermatite atopique :

Figure 14. Présentation d'une fiche pédagogique issue de la base Acthera[®] en prenant à titre d'exemple le dupilumab (Dupixent[®])

Source Les AcM à usage thérapeutique (liste alphabétique par DCI) [Acthera] (38)

4.3. Comparaison des bases de données

Nous avons décidé, d'effectuer une synthèse comparative des informations mises à disposition au sein des six bases de données décrites plus haut (Tableau.1).

Nous avons sélectionné comme critères de comparaison :

- La structure et les modalités d'accès aux informations
- L'usage ou non de la terminologie MeSH
- L'accessibilité directe ou pas des aires thérapeutiques

Tableau 1. Présentation illustrative et comparative des différentes bases de données recensant les connaissances relatives aux AcM.

	STUCTURE DE LA BASE	TERMINOLOGIE MESH	AIRES THERAPEUTIQUES
EMA	Requête unique Moteur de recherche	OUI	OUI
THE ANTIBODY SOCIETY®	Tableur Listing facilité des molécules	NON	OUI *avec des limites
IMGT®	Moteur de recherche avec filtres Possibilité d'obtenir une liste exhaustive selon la requête établie Listing facilité des molécules	NON	OUI
HAS	Requête unique Moteur de recherche	NON	NON
HETOP®	Requête unique Moteur de recherche	OUI	NON
ACTHERA®	Listing facilité des molécules	NON	OUI

5. Problématique

Selon la dernière mise à jour de l'IMGT®, datant d'avril 2023, on compte un total de 1417 entités actuellement en cours d'études cliniques (phase 1 à 3).

L'évaluation des différentes bases de données sur les AcM disponibles nous a permis de constater l'absence d'une hiérarchisation officielle et limpide listant ces AcM et dérivés, aux multiples indications toujours plus diversifiées les unes que les autres. Dans une ère où l'organisation des informations scientifiques peut être aisément facilitée par l'usage d'une terminologie référencée et standardisée, nous regrettons l'absence d'un outil qui permettrait une quête d'informations sur les AcM à partir des indications. En effet une standardisation de la qualification des indications thérapeutiques au sein d'une base exhaustive pourrait faciliter la collecte des données et ainsi optimiser l'accessibilité aux connaissances des professionnels concernés.

Ainsi à notre connaissance aucune base de données nous permet à ce jour de regrouper à la fois, une liste exhaustive des AcM disponibles associée à leurs aires thérapeutiques tout en se référant à une terminologie standardisée tel que le thésaurus MeSH, et le tout rassemblé au sein d'un portail instinctif et facilement exploitable par les professionnels. L'essor de ces technologies et de leurs applications nécessite donc indéniablement une hiérarchisation.

L'objectif principal de ce travail est donc de proposer une nouvelle classification afin d'optimiser l'accès aux informations et aux connaissances relatives aux multiples indications associées aux anticorps monoclonaux et de leurs dérivés en se référant au thesaurus MESH, terminologie scientifique permettant d'orienter et faciliter les requêtes émises par les professionnels. Une nouvelle présentation et hiérarchisation de ces thérapies sera proposée au sein de ce travail.

L'objectif secondaire de notre travail sera donc de montrer comment l'organisation des données scientifiques selon une base standardisée peut aisément participer à l'amélioration des connaissances et ainsi faciliter de futures recherches associées.

II. Matériels et méthodes

1. Recueil des données

La collecte des données a été la première étape de notre travail menée dans le but d'atteindre notre objectif de hiérarchisation des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés. Ce recueil représente une phase essentielle, dans l'éventualité de réutilisation de ces données en clinique ou encore à des fins de recherche. Notre volonté d'entreprendre une démarche standardisée et structurée a donc été motivée par les perspectives objectivées par l'usage de ces données. Cette phase de travail a commencé en Novembre 2022, avec un arrêt d'actualisation des données fixé à la date du 10 août 2023.

Nous avons donc dans un premier temps exploré différentes bases de données afin d'élaborer un tableur EXCEL exhaustif, en suivant les critères de sélection préétablis. Les bases de données que nous avons utilisées pour répondre à cette tâche sont :

- i) Le portail *The Antibody Society*[®] - association commerciale internationale à but non lucratif menant divers travaux traitant de la thématique des anticorps monoclonaux. Leur portail consacre une section listant les anticorps monoclonaux ayant été approuvés ou en cours d'approbation au sein de la FDA et de l'EMA.

- ii) La base de données de l'IMGT® - Base de données exhaustive, de référence internationale, recensant les AcM et leurs dérivés ayant été approuvés par la FDA, l'EMA mais aussi par d'autres régions du monde.
- iii) Le portail ACTHERA® - base de données éducative complète destinée aux professionnels de santé qui recense les anticorps monoclonaux thérapeutiques et leurs dérivés approuvés par l'EMA.
- iv) La base de données de l'EMA - agence décentralisée chargée de l'évaluation scientifique et du contrôle de la sécurité des médicaments au sein de l'UE. Cette base contient une section dédiée aux médicaments à usage humain recensant l'ensemble des molécules approuvées au sein de l'UE et celles ayant été retirées du marché.

2. Sélection des données

Dans le cadre de ce travail nous avons tenu à établir différents critères de sélection. Ces critères ont été fixés en fonction de la problématique établie en amont. Notre travail consiste en effet à hiérarchiser les molécules impliquées dans des thérapies ciblées en s'intéressant ainsi aux fonctions de ces molécules et par conséquent à leur mécanisme d'action. Ces critères ont donc été choisis en tenant compte de ces paramètres d'étude. C'est pourquoi le statut d'approbation, la nature des molécules et leur usage chez l'Homme ont été pris en considération dans notre sélection.

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons retenu au sein de notre base les AcM, et leurs dérivés que sont les fragments d'anticorps, les protéines de fusion, les ADC et les anticorps bispécifiques ayant un rôle dans les thérapies ciblées. Ces molécules ont ensuite été retenues à condition d'avoir un statut d'AMM accordé par l'EMA à minima.

2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de nos résultats, l'ensemble des dérivés en dehors des protéines de fusion, des fragments Fab, des ADC, des anticorps bispécifiques. Ainsi les thérapies cellulaires telles que, les CAR-T-cells n'ont pas été retenues au sein de notre sélection en raison de leur structure cellulaire n'entrant pas dans le cadre de

notre analyse. D'autre part les peptides de fusion ont été exclus en raison de leur activité enzymatique recherchée et non pas d'une activité ciblée.

Par ailleurs, les molécules n'ayant pas été autorisées au sein de l'UE ont également été exclues. De ce fait toutes les molécules autorisées uniquement par la FDA ou par d'autres pays dans le monde, n'ont pas été retenues.

De plus les molécules ayant été retirées du marché au sein de l'UE, ou celles en cours de révision ou d'évaluation n'ont également pas été sélectionnées. Les spécialités destinées à un usage vétérinaire n'ont pas été retenues dans notre base.

Enfin, nous avons exclu de nos résultats les spécialités regroupant deux molécules déjà répertoriées individuellement au sein de nos données dans le but de s'affranchir de cette redondance induite.

3. Extraction des données

La base *Antibody Society*[®] a dans un premier temps été exploitée afin d'y répertorier l'ensemble des AcM listés. C'est au sein de la section « *Antibody therapeutic product data* » que nous avons pu y extraire ces données. Rappelons que cette base exhaustive recense à la fois les molécules ayant été accordées par l'EMA mais aussi celles accordées par la FDA. D'autre part ce portail collecte l'ensemble des molécules retirées du marché. Nous avons donc collecté, les DCI et les noms commerciaux de chacune de ces molécules sans les filtrer afin de constituer une liste exhaustive.

Le portail ACTHERA[®] a dans un second temps, été utilisé afin de comparer l'ensemble des anticorps monoclonaux préalablement listé. Cette base a ainsi été exploitée afin d'y ajouter les protéines de fusion ayant été approuvées par l'EMA et non présentes dans la base de *Antibody Society*[®].

Pour finir la collecte exhaustive de nos données nous avons finalement exploité la base de l'IMGT[®] qui collecte les AcM ainsi que leurs dérivés. Nous y avons généré une requête au sein de leur portail en s'intéressant aux molécules dont le statut était à la phase M, soit avec une autorisation de la mise sur le marché. Les multiples résultats obtenus nous ont permis d'y ajouter les molécules non répertoriées au sein des autres bases. Cette troisième extraction nous a donc permis de constituer une base exhaustive que nous avons pu réduire et affiner par le biais des critères d'exclusion préétablis.

Dans un second temps et seulement après avoir sélectionné les molécules d'intérêts, nous avons ré-exploité ces bases afin d'y extraire différentes variables tels que : la cible, les biosimilaires, le type de molécules (IgG, protéine de fusion, Ac bispécifique, ADC), l'isotype, l'origine, la voie d'administration et leurs aires thérapeutiques.

C'est alors qu'un travail d'extraction et de collecte manuelle, a dû être entrepris, en croisant les données de ces différentes sources exploitées.

Après avoir procédé à l'extraction des DCI, puis à la sélection des molécules et enfin la collecte de leurs paramètres respectifs, nous avons pu finalement explorer la base de données de l'EMA®. Celle-ci, a été exploitée afin de confirmer le statut d'approbation de chacune de ces spécialités et ainsi entreprendre un double contrôle des molécules ayant été retirées du marché. Par ailleurs, nous avons récolté au sein de la base l'ensemble des termes MESH associés aux indications thérapeutiques des molécules répertoriées. S'en est donc suivi un travail itératif d'indexation MeSH des indications associées à chacune des molécules sélectionnées.

L'organisation des données extraites a donc été entreprise après avoir générer de multiples requêtes au sein de ces bases afin d'aboutir à un tableau exhaustif selon nos critères prédéfinis.

4. Structuration de la collecte des données

4.1. Structure du tableur Excel

Après avoir procédé à cette extraction brute, nous avons pu explorer ces données en suivant un modèle d'exploration descriptif. L'objectif de la description étant ainsi de généraliser des schémas d'associations potentielles au sein de ces données permettant ainsi de décrire, analyser et interpréter ces dernières. Il a été convenu d'élaborer et de structurer ces données au sein d'un tableau en y répertoriant les différents paramètres extraits. L'organisation des données extraites a donc été entreprise.

Dans un premier temps la constitution de cette liste a été établie en structurant nos données par ordre alphabétique des DCI. Au cours de l'étape, d'indexation MeSH des indications associées à chacune de ces molécules, nous avons pu progressivement affiner la hiérarchisation de nos données en les organisant par aires thérapeutiques. Nous avons donc concrètement élaboré des filtres au sein de notre

base, permettant ainsi de regrouper les molécules décrites par aires thérapeutiques afin d'obtenir une classification bien délimitée et structurée.

4.2. Structuration des résultats

i. Constitution des requêtes d'exploitation des données

Pour illustrer nos propos et afin de présenter quelques utilisations possibles de ce travail, nous avons constitué différentes requêtes analytiques, dans le but de proposer une forme d'exploitation de ces données. Nous avons donc établi une liste de requête que nous nous sommes efforcés d'analyser en exploitant notre base. Ces requêtes ont ensuite été traitées, afin d'en dégager des résultats descriptifs de l'état actuel de la situation. Ces résultats seront rendus par le biais d'une schématisation statistique facilitant ainsi l'interprétation et l'analyse de ces résultats.

III. Résultats

1. Sélection des AcM et dérivés

La première requête a été lancée sur la base : THE ANTIBODY SOCIETY®, qui a généré 185 résultats. En parallèle nous avons retrouvé au sein de la base IMGT® 170 molécules décrites et 114 molécules sur la base ACTHERA®. Après avoir procédé à la suppression des doublons et suite à l'ajout des nouvelles molécules présentes sur IMGT® (ajout de 45 molécules) et sur ACTHERA® (ajout de 8 molécules), nous avons obtenu un total de 238 molécules (**Fig.15**).

Sur ces 238 résultats, nous avons procédé à l'exclusion de 58 molécules non approuvées par l'EMA, de 36 molécules dont la structure n'entrait pas dans la classification des AcM et de leurs dérivés, de 16 en cours d'analyse par l'EMA, de 13 retirées du marché, d'une molécule ayant une opinion négative au sein de l'UE, d'une molécule à usage vétérinaire et pour finir l'exclusion d'une molécule à usage diagnostique. Nous avons donc exclu 126 molécules de notre sélection, nous ramenant ainsi à un total de 112 spécialités retenues. Pour finir nous avons décidé d'inclure un total de 111 molécules après avoir exclu une spécialité combinant deux anticorps monoclonaux, déjà répertoriés individuellement au sein de notre sélection.

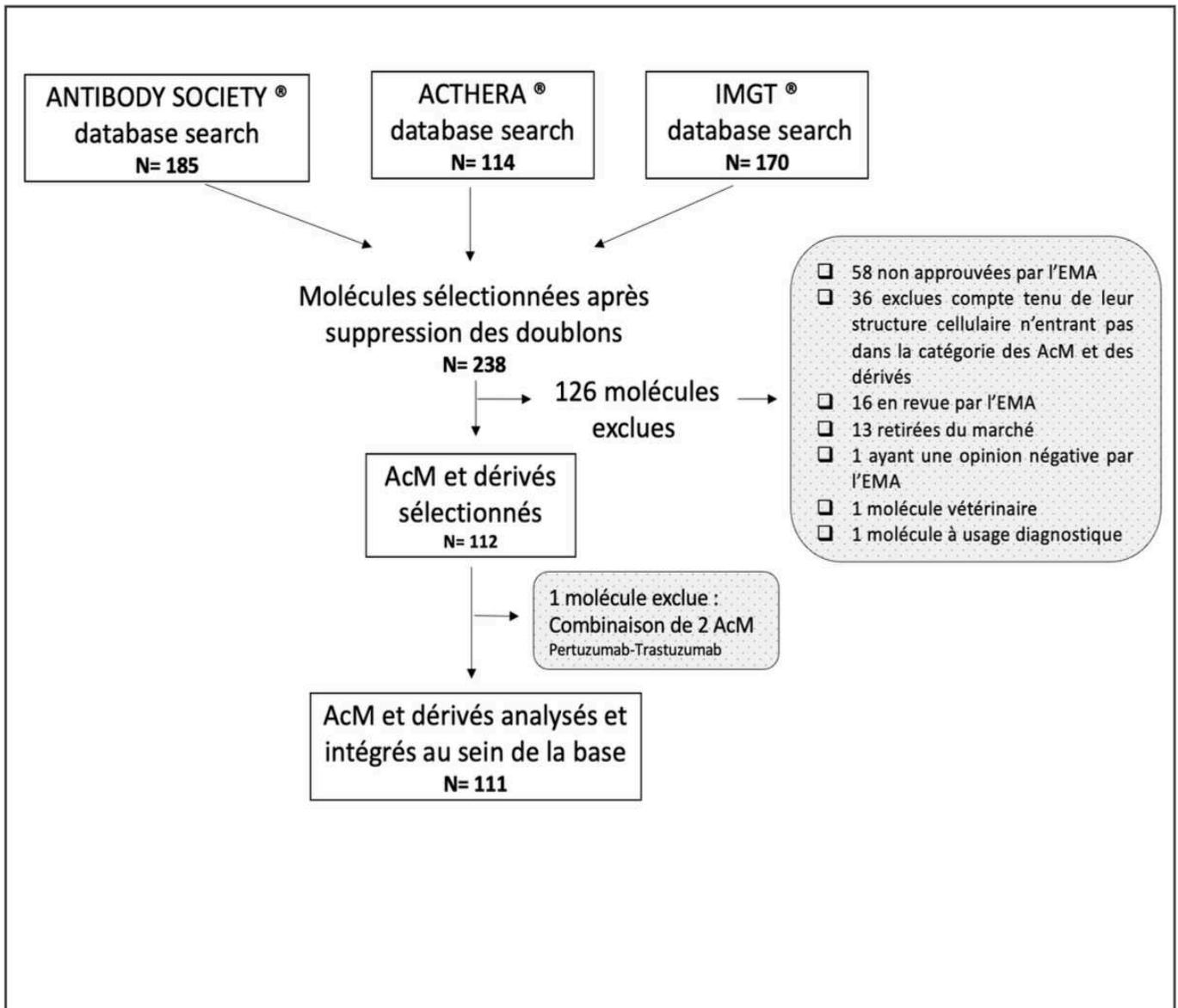


Figure 15. Flow chart représentant la sélection des AcM entrant dans la constitution de la hiérarchisation.

2. Tableau de hiérarchisation des données

Une fois la sélection constituée, nous avons ensuite entrepris l'élaboration de notre hiérarchisation selon la méthodologie décrite plus haut (**Annexes 1 – 2 – 3**). Nous avons classé les anticorps par aires thérapeutiques principales en répertoriant l'ensemble des MESH terms associés aux indications de chacune de ces molécules. L'annexe 3 représente la phase finale de la structuration de nos données par aires thérapeutiques.

3. Exploitation des données selon les requêtes définies

3.1. Répartition des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés par aires thérapeutiques

La répartition du nombre de ces spécialités en fonction de leurs aires thérapeutiques montre un élargissement des domaines concernés. En effet au niveau de cette classification nous sommes bien loin des deux domaines précurseurs, que représentaient l'oncologie et les pathologies inflammatoires à l'introduction de cette classe médicamenteuse (**Fig.16**).

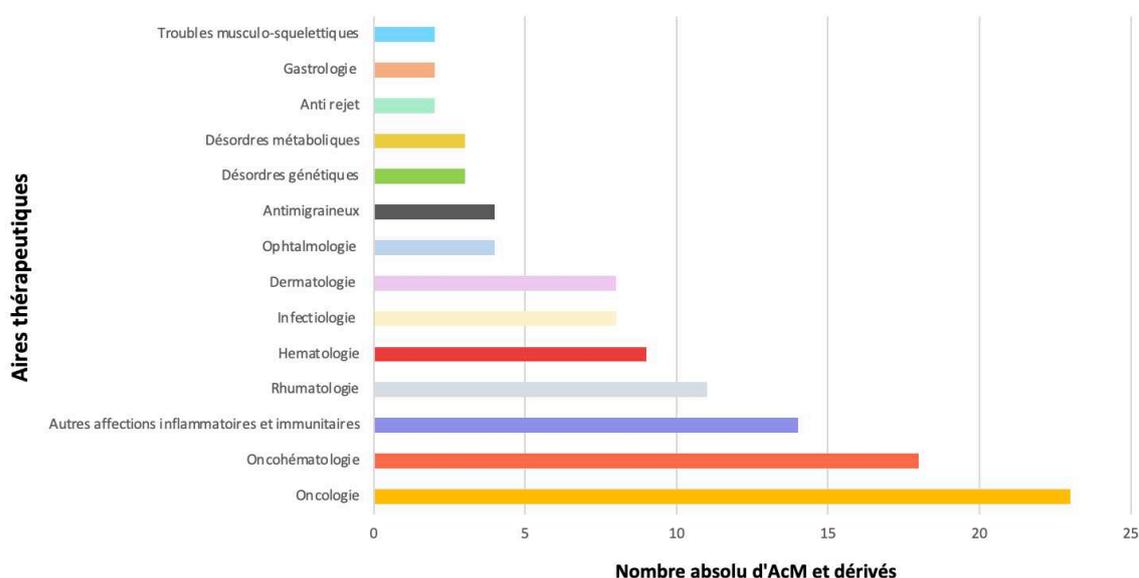


Figure 16. Répartition du nombre de spécialités d'AcM et de leurs dérivés disponibles chez l'Homme classés en fonction de leur principale aire thérapeutique associée.

Sur les 111 anticorps monoclonaux et dérivés répertoriés au sein de notre base on recense près de quatorze aires thérapeutiques différentes. Dans cette répartition les molécules ont été classées selon l'aire thérapeutique principalement représentée après avoir tenu compte de leurs multiples indications respectives. Ainsi au sein de chacune de ces catégories chaque molécule n'est comptabilisée qu'une seule fois.

Afin d'apporter une illustration globale de la répartition des AcM au sein des différentes aires thérapeutiques nous avons ici, volontairement distingué les spécialités spécifiques aux domaines de la rhumatologie, de la dermatologie, de la gastrologie de

celles appartenant aux autres affections inflammatoires et immunitaires (comme le lupus, la sclérose en plaque, la neuromyéélite optique, l'uvéïte, le syndrome de relargage cytokinique...).

Par ailleurs nous distinguons également au sein de cette représentation, les spécialités relatives aux hémopathies bénignes (comme l'anémie, l'hémophilie A, ou encore la maladie de Castleman), des molécules indiquées dans la prise en charge des hémopathies malignes (comme les lymphomes ou les leucémies), ces dernières étant classées au sein de l'oncohématologie. Ainsi au sein de cette représentation générale, on s'aperçoit que l'oncologie, l'oncohématologie et la classe des autres troubles inflammatoires et immunitaires, se distinguent des autres aires, en nombre de spécialités concernées. En effet ces trois domaines comptabilisent à eux seuls 55 molécules sur nos 111 listées, soit près de 50 % des spécialités représentées (Fig.17).

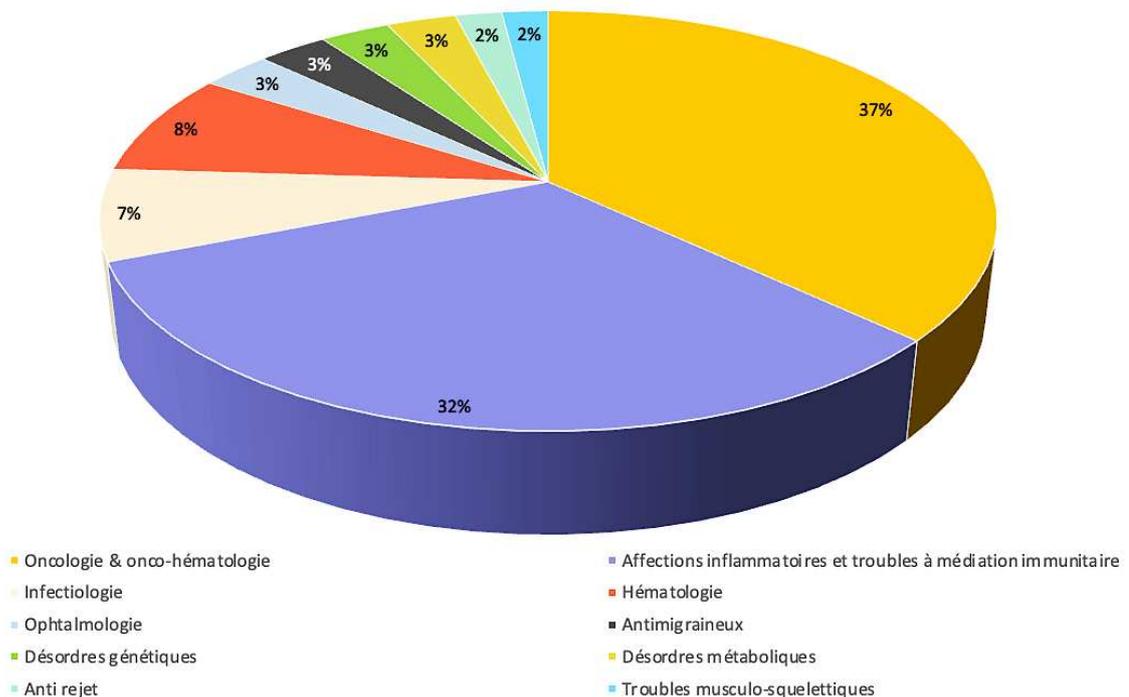


Figure 17. Répartition en pourcentage des spécialités d'AcM et de leurs dérivés en fonction de leur principale aire thérapeutique associée.

Dans la figure 17 (Fig.17), nous avons fusionné la gastrologie, la rhumatologie, la dermatologie avec les autres troubles immunitaires et inflammatoires. Les indications retrouvées au sein de ces domaines comme la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou encore la dermatite atopique, sont en effet des affections à médiations immunitaire, d'où l'intérêt de regrouper ces sections dans notre hiérarchisation. D'autre part nous avons également fusionné la section d'oncohématologie avec l'aire thérapeutique de l'oncologie.

C'est ainsi que nous avons pu mettre en avant, les deux principales aires thérapeutiques représentées que sont l'oncologie et les troubles à médiations immunitaires avec respectivement 37% et 32% des spécialités autorisées par l'EMA (Fig.17).

3.2. Hiérarchisation des deux principales aires thérapeutiques

La contribution de ces molécules biologiques dans la prise en charge oncologique et en oncohématologie a été révolutionnaire ces dernières années. Le bénéfice de ces molécules a également été frappant dans la prise en charge des désordres à médiation immunitaire, avec notamment la rhumatologie, la gastrologie, la dermatologie. Nous nous sommes donc intéressés à ces deux principales aires thérapeutiques afin d'exploiter nos données.

i. Oncologie et oncohématologie

Au sein de notre base de données nous avons recensé près de 41 molécules appartenant aux domaines de l'oncologie et de l'oncohématologie. Parmi elles, on en retrouve 23 associées aux cancers solides et 18 associées aux cancers hématologiques ou cancers liquides, tels que les myélomes multiples, les leucémies, les lymphomes. Nous décidons ici d'analyser simultanément ces deux domaines afin de constituer une interprétation descriptive générale associée à l'oncologie (Tableau.2).

Tableau.2 Hiérarchisation des spécialités appartenant à l'aire thérapeutique de l'oncologie comprenant les spécialités d'oncohématologie.

<i>DCI</i>	<i>Aire thérapeutique principale</i>	<i>Indications MESH</i>	<i>Nombre d'indications</i>	<i>Nombres d'aires thérapeutiques</i>
Amivantamab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	1	1
Atezolizumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Transitional Cell Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Urologic Neoplasms Breast Neoplasms Small Cell Lung Carcinoma	5	1
Avelumab	CANCEROLOGIE	Neuroendocrine Tumors	1	1
Bevacizumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Breast Neoplasms Ovarian Neoplasms colorectal Neoplasms	5	1
Cemiplimab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Renal Cell	1	1
Cetuximab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Squamous Cell Head and Neck Neoplasms Colorectal Neoplasms	2	1
Dinutuximab b	CANCEROLOGIE	Neuroblastoma	1	1
Dostarlimab	CANCEROLOGIE	Endometrial Neoplasms	1	1
Durvalumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	1	1
Enfortumab vedotin	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Transitional Cell Urologic neoplasms	2	1
Ipilimumab	CANCEROLOGIE	Melanoma Carcinoma, Renal Cell Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Mesothelioma, Malignant Colorectal Neoplasms	5	1
Nivolumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Carcinoma, transitional cell squamous cell carcinoma of head and neck urologic neoplasms carcinoma renal cell mesothelioma colorectal neoplasms melanoma	9	1
Panitumumab	CANCEROLOGIE	hodgkin disease Colorectal Neoplasms	1	1
Pembrolizumab	CANCEROLOGIE	Melanoma Hodgkin Disease Carcinoma, Renal Cell Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Carcinoma, Transitional Cell Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Urologic Neoplasms Endometrial Neoplasms	8	1
Pertuzumab	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms	1	1
Ramucirumab	CANCEROLOGIE	Stomach Neoplasms	1	1
Relatlimab - nivolumab #	CANCEROLOGIE	Melanoma	1	1
Sacituzumab govitecan	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms Triple Negative Breast Neoplasms	2	1
Tebentafusp	CANCEROLOGIE	Uveal neoplasms	1	1
Trastuzumab	CANCEROLOGIE	Stomach Neoplasms Breast Neoplasms	2	1
Trastuzumab deruxtecan	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms	1	1
Trastuzumab emtansine	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms	1	1
Tremelimumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	1	1
Belantamab mafodotin	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma	1	1
Blinatumomab	CANCER HEMATO	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	1	1
Brentuximab vedotin	CANCER HEMATO	Lymphoma, Non-Hodgkin Hodgkin Disease	2	1
Daratumumab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma	1	1
Elotuzumab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma	1	1
Gemtuzumab ozogamicin	CANCER HEMATO	Leukemia, Myeloid, Acute	1	1
Glofitamab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse	1	1
Ibritumomab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Follicular	1	1
inotuzumab ozogamicin	CANCER HEMATO	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	1	1
Isatuximab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma	1	1
Loncastuximab tesirine	CANCER HEMATO	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse Lymphoma, B-Cell	2	1
Mogamulizumab	CANCER HEMATO	Sezary Syndrome Mycosis Fungoides	2	1
Mosunetuzumab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Follicular	1	1
Obinutuzumab	CANCER HEMATO	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell	1	1
Polatuzumab vedotin	CANCER HEMATO	Lymphoma, B-Cell	1	1
Rituximab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Non-Hodgkin Arthritis, Rheumatoid Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell	3	2 Oncologie et rhumatologie
Tafasitamab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse	1	1
Teclistamab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma	1	1

Au sein de cette aire thérapeutique nous constatons que pour la grande majorité de ces spécialités seule une indication leur est associée. C'est effectivement le cas ici pour 28 molécules, sur les 41 décrites. Toutefois pour les 13 autres spécialités plusieurs indications thérapeutiques ont été accordées.

Pour 12 d'entre elles, que sont l'atezolizumab, le bevacizumab, cetuximab, l'enfortumab vedotin, l'ipilimumab, le loncastuximab tesirine, le mogamulizumab, le nivolumab, le pembrolizumab, le sacituzumab govitecan, le trastuzumab, le brentuximab vedotin, nous constatons que toutes les indications associées appartiennent bien à la même aire thérapeutique de l'oncologie. Néanmoins le rituximab, est retrouvé au sein de deux aires thérapeutiques distinctes : sur les 3 indications décrites pour cet AcM, deux d'entre elles appartiennent au domaine de l'oncologie (le lymphome non hodgkinien et la leucémie lymphoïde chronique à cellules B) et une appartient au domaine de rhumatologie (prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde).

Nous remarquons, en termes d'indications, une certaine hétérogénéité avec la présence de multiples pathologies associées à chacune de ces molécules. Le pembrolizumab témoigne en effet de cette diversité avec ces 8 indications distinctes, pour lesquelles on retrouve majoritairement des indications dans les cancers solides, mais également une indication entrant dans la classification des cancers hématologiques, comme la maladie de Hodgkin (Tableau.2).

Afin de proposer une approche plus simplifiée de notre hiérarchisation, nous avons décidé, de répertorier l'ensemble des indications appartenant à cette classe de l'oncologie (Fig.18). On retrouve pour ces 41 molécules décrites, un total de 30 indications différentes. Toutefois nous y avons ajouté une dernière indication, *Neoplasm metastasis*, entrant dans l'aire de l'oncologie mais étant initialement associée à une molécule appartenant à l'aire des troubles musculosquelettiques : le denosumab.

On compte donc dans l'ensemble de notre base, un total de 31 indications distinctes. Parmi ces multiples affections on recense 12 indications, ayant qu'une seule molécule impliquée dans la prise en charge de la pathologie concernée. Les 19 autres indications rassemblent quant à elles plusieurs spécialités.

Dans la catégorie des tumeurs solides, prenons pour exemple le cancer du poumon non à petite cellules. Pour cette indication on recense 8 molécules impliquées dans la prise en charge de cette affection. Ces molécules sont l'amivantamab, l'atezolizumab, bevacizumab, durvalumab, l'ipilimumab, le nivolumab, le pembrolizumab et le tremelimumab. Par ailleurs, pour le cancer colorectal 6 molécules sont indiquées. Or, au sein du tableau 2, représentant l'ensemble des molécules de la classe d'oncologie nous ne comptabilisons seulement 5 molécules associées à cette affection. En effet, nous y avons intégré l'aflibercept qui est une protéine de fusion appartenant à l'aire de l'ophtalmologie mais ayant une indication dans la prise en charge de cette tumeur solide. En oncohématologie, nous avons identifié 5 molécules indiquées dans la prise en charge du myélome multiple. On y retrouve parmi elles, le belantamab mafodotin, le daratumumab, l'elotuzumab, l'isatuximab et le teclistamab. Cette hiérarchisation constitue ainsi une proposition simplifiée de la répartition du nombre d'AcM et de leurs dérivés au sein de notre base, dans le cadre de la prise en charge oncologique et oncohématologique en fonction de chaque indication thérapeutique.

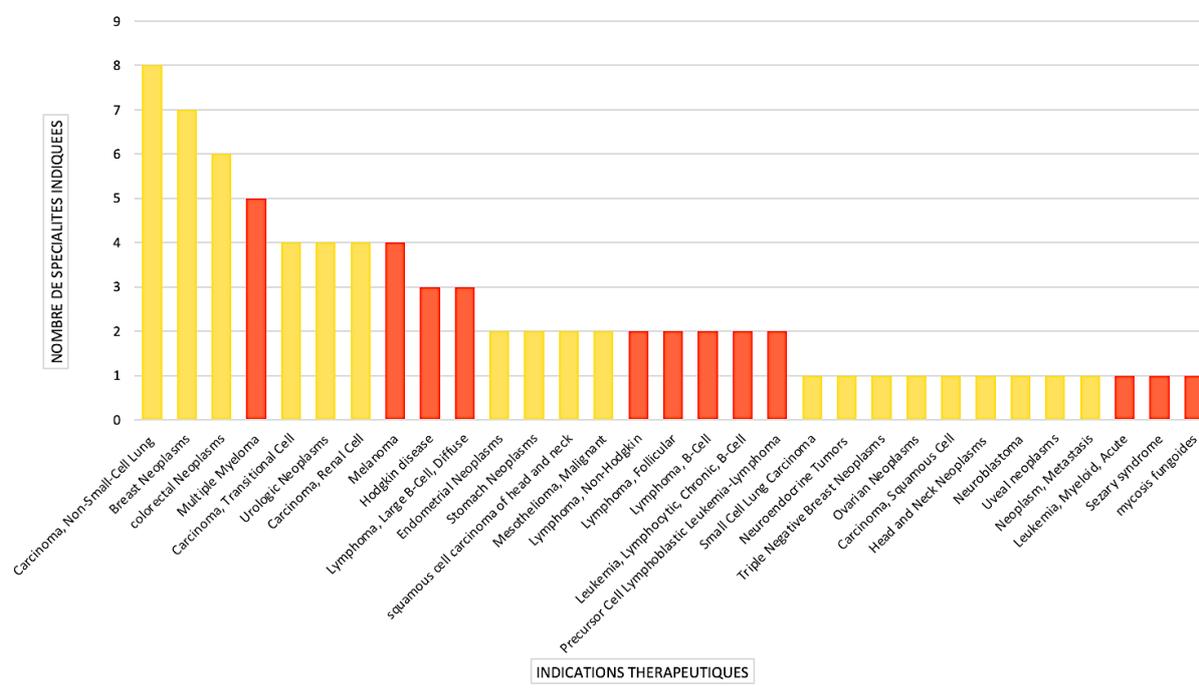


Figure 18. Répartition du nombre de spécialités impliquées dans la prise en charge de l'ensemble des pathologies appartenant à l'aire thérapeutique de l'oncologie et de l'oncohématologie.

Sur cet histogramme nous y retrouvons l'ensemble des 31 indications décrites au sein des aires thérapeutiques d'oncologie et d'oncohématologie pour lesquelles nous avons représenté le nombre total des spécialités impliquées dans chacune de ces pathologies. En jaune on retrouve les indications relatives aux tumeurs solides et en rouge les indications des tumeurs hématopoiétiques.

ii. Affections inflammatoires et troubles immunitaires

Dans l'aire thérapeutique des affections inflammatoires et troubles immunitaires nous avons collecté un total de 35 molécules parmi lesquelles 11 sont indexées au domaine de la rhumatologie, 8 en dermatologie, 2 en gastrologie et 14 associées aux autres troubles inflammatoires et immunitaires. Au sein de cette hiérarchisation nous avons rapidement mis en évidence l'implication de ces molécules dans de multiples indications thérapeutiques (**Tableau.3**).

A l'image des précédentes descriptions émises pour l'aire thérapeutique de l'oncologie, nous constatons, que la majorité des molécules décrites sont seulement associées à une indication précise, c'est en effet le cas pour 21 d'entre elles. En revanche, comme l'illustre la figure 19, nous avons relevé l'implication des 14 molécules restantes dans diverses indications, faisant intervenir pour certaines d'entre elles plusieurs aires thérapeutiques distinctes. Bien qu'elles aient plusieurs indications, 3 spécialités ont l'ensemble de leurs indications appartenant à la même aire thérapeutique (**Fig.19**).

Toutefois pour les 11 autres molécules ayant de multiples indications, nous constatons qu'elles appartiennent à plusieurs aires thérapeutiques différentes. Cela illustre ainsi la complexité que cette aire thérapeutique constitue en termes de classification simplifiée possible. Parmi ces 11 spécialités nous retrouvons l'adalimumab, pour laquelle 8 indications différentes lui sont conférées avec 4 aires thérapeutiques distinctes étant impliquées (la rhumatologie, l'ophtalmologie, la dermatologie et la gastrologie) (**Fig.19**).

Concernant les 5 indications du tocilizumab, 3 aires thérapeutiques sont décrites, avec notamment la rhumatologie, les autres troubles à médiation immunitaire et pour finir l'infectiologie avec une indication pour la COVID-19 (**Tableau 3**).

Nous retrouvons donc au sein de cette aire thérapeutique, l'implication de multiples domaines allant de la rhumatologie, à la dermatologie, à la gastrologie, à l'ophtalmologie, à l'infectiologie mais encore aux autres troubles à médiations immunitaires, témoignant ainsi, des possibilités d'extension thérapeutiques de ces thérapies ciblées (**Fig.19**).

Tableau 3. Hiérarchisation des spécialités appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire

DCI	Aire thérapeutique dominante	Indications MESH	Nombre d'indications	Nombres d'aires thérapeutiques
Abatacept	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid	3	1
Adalimumab	RHUMATOLOGIE	Spondylitis, Ankylosing Arthritis, Juvenile Rheumatoid Uveitis Colitis, Ulcerative Psoriasis Arthritis, Psoriatic Crohn Disease	8	4 Rhumatologie, ophtalmologie, gastrologie, dermatologie
Anakinra	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Rheumatoid COVID-19 virus infection** (MAJ)	2	2 Rhumatologie et infectiologie
Certolizumab pegol	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Rheumatoid	1	1
Etanercept	RHUMATOLOGIE	Spondylitis, Ankylosing Arthritis, Juvenile Rheumatoid Psoriasis Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid spondylarthropathies	6	2 Rhumatologie et dermatologie
Golimumab	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Psoriatic Spondylitis, Ankylosing Colitis, Ulcerative Arthritis, Rheumatoid	4	2 Rhumatologie et gastrologie
Infliximab	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Psoriatic Spondylitis, Ankylosing Colitis, Ulcerative Arthritis, Rheumatoid Crohn Disease Psoriasis	6	3 Rhumatologie, gastrologie et dermatologie
Ocrelizumab	RHUMATOLOGIE	Multiple Sclerosis	1	1
Ofatumumab	RHUMATOLOGIE	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	1	1
Sarilumab	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Rheumatoid	1	1
Secukinumab	RHUMATOLOGIE	Arthritis, Psoriatic Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	3	2 Rhumatologie et dermatologie
Ustekinumab	GASTROLOGIE	Arthritis, Psoriatic Crohn Disease Colitis, Ulcerative	4	3 Rhumatologie, gastrologie, dermatologie
Vedolizumab	GASTROLOGIE	Colitis, Ulcerative Crohn Disease	2	1
Bimekizumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Brodalumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Guselkumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Ixekizumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Risankizumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis Arthritis, Psoriatic	2	2 Rhumatologie et dermatologie
Spesolimab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Tildrakizumab	DERMATOLOGIE	Psoriasis	1	1
Tralokinumab	DERMATOLOGIE	Dermatitis, Atopic	1	1
Alemtuzumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Multiple Sclerosis	1	1
Anifrolumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Lupus Erythematosus, Systemic	1	1
Belimumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Lupus Erythematosus, Systemic	1	1
Benralizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Asthma	1	1
Dupilumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Esophageal diseases Asthma Sinusitis Dermatitis, Atopic Prurigo	5	2 Dermatologie et autres troubles à médiation immunitaire
Inebilizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Neuromyelitis optica	1	1
Mepolizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Asthma	1	1
Natalizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Multiple sclerosis	1	1
Omalizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Asthma Urticaria	2	2 Dermatologie et autres troubles à médiation immunitaire
Reslizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Asthma	1	1
Satralizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Neuromyelitis optica	1	1
Tezepelumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Asthma	1	1
Tocilizumab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Juvenile Rheumatoid Cytokine Release Syndrome Giant Cell Arteritis COVID-19 virus infection	5	3 Rhumatologie, autres troubles à médiation immunitaire et infectiologie
Ublituximab	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	Multiple sclerosis Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	2	1

Afin de simplifier cette hiérarchisation, nous avons décidé, de répertorier l'ensemble des indications appartenant à cette grande famille des troubles à médiation immunitaire.

Au sein des affections d'ordre immunitaire, nous avons recensé, 22 indications différentes. Parmi les 39 molécules décrites appartenant à cette famille nous retrouvons seulement 21 indications distinctes auxquelles nous y avons ajouté la goutte. La goutte n'est autre qu'un rhumatisme inflammatoire causé par un excès d'acide urique dans le sang. Cette affection à médiation inflammatoire n'était initialement pas présente au sein de notre sélection en raison de l'aire thérapeutique principale de la spécialité concernée. En effet le canakinumab indiqué dans la goutte, est dans notre base classé au sein du domaine des désordres génétiques en raison de ses principales indications (**Annexe 2 et 3**). Nous avons donc tenu compte des extensions d'indications thérapeutiques, associées à cette molécule, et nous avons veillé à ajouter cette affection à la liste des indications relatives aux pathologies inflammatoires. Il en est de même pour le rituximab appartenant à l'aire de l'oncohématologie mais étant également indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi au sein de cette classification, nous avons veillé à y inclure l'ensemble des spécialités associées à chaque indication, bien qu'elles ne soient initialement pas intégrées dans cette aire thérapeutique.

Parmi ces multiples indications on distingue donc 9 affections pour lesquelles seule une molécule est impliquée dans la prise en charge de la pathologie concernée. Par ailleurs les 13 autres indications se distinguent par la présence de multiples spécialités associées à leurs prises en charge (**Fig.20**).

En rhumatologie nous constatons que 10 molécules sont impliquées dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (l'adalimumab, l'etanercept, le golimumab, l'infliximab, le tocilizumab, l'abatacept, l'anakinra, le certolizumab pegol, le sarilumab et pour finir le rituximab).

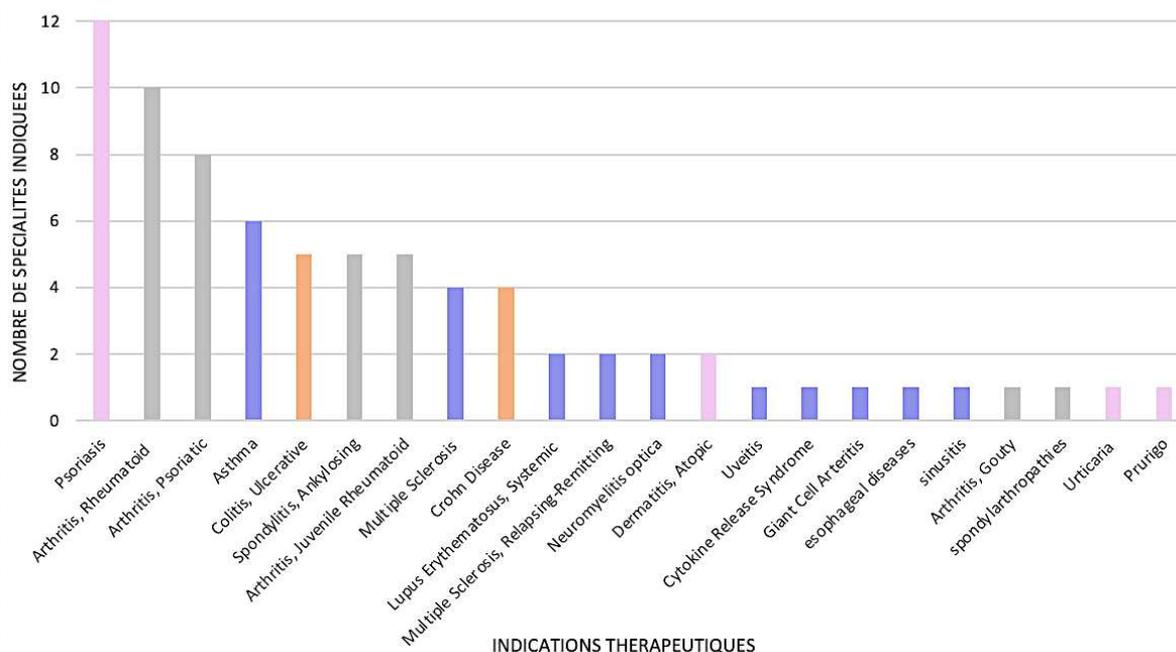


Figure 20. Classification du nombre de spécialités impliquées dans la prise en charge de l'ensemble des pathologies appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire.

Sur cet histogramme nous retrouvons l'ensemble des 22 indications retrouvées au sein de l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire pour lesquelles nous y avons représenté le nombre total des spécialités impliquées dans la prise en charge de chacune de ces pathologies. En rose on retrouve les indications de dermatologie, en gris les indications de rhumatologie, en orange les indications de gastrologie et pour finir en violet les indications appartenant aux autres troubles inflammatoires et immunitaires.

iii. Hiérarchisation par indications thérapeutiques

L'ensemble des résultats générés dans les aires thérapeutiques de l'oncologie et dans les troubles à médiation immunitaire, nous permet d'atteindre notre objectif en proposant une nouvelle classification des AcM et de leurs dérivés par indication thérapeutique. Cette approche apporte une vision plus concrète permettant ainsi une exploitation simplifiée de cette hiérarchisation.

Dans l'aire thérapeutique de l'oncologie, il existe plusieurs types de cancers qui sont déterminés selon l'histologie autrement dit selon la nature des tissus dans lequel ils se développent. Nous proposons ainsi une hiérarchisation des ACM et de leurs dérivés selon la nature du cancer en décrivant ici les 3 principaux types de tumeurs(39). Au sein des tumeurs solides (**Tableau.5**), on retrouve dans un premier temps, les carcinomes comprenant :

- i) Les adénocarcinomes dont le tissu d'origine est l'épithélium (tissu de recouvrement des glandes) localisé principalement au niveau des poumons, seins, prostate, reins, ovaire,
- ii) Les carcinomes épidermoïdes dont le tissu d'origine est l'épithélium malpighien localisé dans la sphère ORL, le col utérin...

Toujours au sein des cancers solides, on y retrouve également les sarcomes dont le tissu d'origine est le tissu de soutien ou le tissu musculo-squelettique localisé en général au niveau des muscles, tissus adipeux, os, cartilages ou encore au niveau des vaisseaux sanguins. Selon leur localisation on parlera alors du liposarcome (pour le tissu adipeux), l'angiosarcome (vaisseaux)... Les sarcomes peuvent se localiser dans n'importe quelle zone du corps.

D'autre part, nous retrouvons les tumeurs hématopoïétiques (Tableau.4), dans lesquelles sont regroupées :

- i) Les lymphomes (hodgkinien, non hodgkinien et à cellule T),
- ii) Les myélomes
- iii) Les leucémies (Leucémie aiguë myéloïde (LAM) et lymphoïde (LAL), leucémie myéloïde (LMC) ou lymphoïde (LLC) chronique)

Pour l'aire des troubles à médiation immunitaire nous avons hiérarchisé les molécules en distinguant les maladies auto-immunes (avec la sclérose en plaque, le lupus, le psoriasis, la dermatite atopique...) des affections strictement inflammatoires comme l'asthme ou encore le syndrome de relargage cytokinique (Tableau.6).

Tableau 4. Hiérarchisation des indications thérapeutiques des tumeurs hématopoïétiques

① TUMEURS HEMATOPOIETIQUES		
LYMPHOMES		
<i>LYMPHOME NON HODGKINIEN</i>		
LYMPHOMA, NON-HODGKIN	Brentuximab vedotin Rituximab	2
LYMPHOMA, FOLLICULAR	Ibrutinomab Mosunetuzumab	2
LYMPHOMA, LARGE B-CELL, DIFFUSE	Glofitamab Loncastuximab tesirine Tafasitamab	3
LYMPHOMA, B-CELL	Loncastuximab tesirine Polatuzumab vedotin	2
<i>LYMPHOME DE HODGKIN</i>		
HODGKIN DISEASE	Nivolumab Pembrolizumab Brentuximab vedotin	3
<i>LYMPHOME CUTANNE A T CELL</i>		
SEZARY SYNDROME	Mogamulizumab	1
MYCOSIS FUNGOIDES	Mogamulizumab	1
MYELOMES		
MULTIPLE MYELOMA	Belantamab mafodotin Daratumab Elotuzumab Isatuximab Teclistamab	5
LEUCEMIES		
<i>LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM)</i>		
LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE	Gemtuzumab ozogamicin	1
<i>LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL)</i>		
PRECURSOR CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA-LYMPHOMA	Blinatumomab Inotuzumab ozogamicin	2
<i>LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC)</i>		
LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	Obinutuzumab Rituximab	2

Tableau 5. Hiérarchisation des indications thérapeutiques des tumeurs solides

● TUMEURS SOLIDES		
CARCINOMES		
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME PULMONAIRES</i>		
CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	Amivantamab Atezolizumab Bevacizumab Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Tremelimumab	8
MESOTHELIOMA, MALIGNANT	Ipilimumab Nivolumab	2
<i>CARCINOMES NEUROENDOCRINIENS</i>		
SMALL CELL LUNG CARCINOMA	Atezolizumab	1
NEUROENDOCRINE TUMORS	Avelumab	1
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME UROGENITAUX</i>		
CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL	Atezolizumab Enfortumab vedotin Nivolumab Pembrolizumab	4
UROLOGIC NEOPLASMS	Atezolizumab Enfortumab vedotin Nivolumab Pembrolizumab	4
CARCINOMA, RENAL CELL	Bevacizumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	4
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME GYNÉCOLOGIQUES</i>		
BREAST NEOPLASMS	Atezolizumab Bevacizumab Pertuzumab Sacituzumab govitecan Trastuzumab Trastuzumab deruxtecan Trastuzumab emtansine Sacituzumab govitecan	7
TRIPLE NEGATIVE BREAST NEOPLASMS	Sacituzumab govitecan	1
ENDOMETRIAL NEOPLASMS	Dostarlimab Pembrolizumab	2
OVARIAN NEOPLASMS	Bevacizumab	1
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME GASTRO-INTESTINAUX</i>		
STOMACH NEOPLASMS	Ramucirumab Trastuzumab	2
COLORECTAL NEOPLASMS	Aflibercept Bevacizumab Cetuximab Ipilimumab Nivolumab Panitumumab	6
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME DE LA TÊTE ET DU COUP</i>		
HEAD AND NECK NEOPLASMS	Cetuximab	1
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK	Nivolumab Pembrolizumab	2
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANÉ OU CARCINOME SPINOCELLULAIRE</i>		
CARCINOMA, SQUAMOUS CELL	Cemiplimab	1
<i>METASTASE</i>		
NEOPLASM METASTASIS	Denosumab	1
MELANOMES		
MELANOMA	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Relatimab-nivolumab	4
UVEAL NEOPLASMS	Tebentafusp	1
SARCOMES		
NEUROBLASTOMA	Dinutuximab b	1

Tableau 6. Hiérarchisation des indications appartenant à l'aire thérapeutique des troubles à médiation immunitaire.

① MALADIES AUTO IMMUNES		
ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID	Abatacept Adalimumab Canakinumab Etanercept Tocilizumab	5
ARTHRITIS, RHEUMATOID	Abatacept Anakinra Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab	10
ARTHRITIS, PSORIATIC	Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab Infliximab Risankizumab Secukinumab Ustekinumab	8
PSORIASIS	Adalimumab Bimekizumab Brodalumab Etanercept Guselkumab Infliximab Ixekizumab Risankizumab Secukinumab Spesolimab Tildrakizumab Ustekinumab	12
DERMATITIS, ATOPIC	Dupilumab	2
COLITIS, ULCERATIVE	Tralokinumab	5
CROHN DISEASE	Adalimumab Golimumab Infliximab Ustekinumab Vedolizumab	4
LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC	Anifrolumab Belimumab	2
MULTIPLE SCLEROSIS	Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ublituximab	4
MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING	Ofatumumab	2
NEUROMYELITIS OPTICA	Inebilizumab	2
GIANT CELL ARTERITIS	Satralizumab Tocilizumab	1
② AFFECTIONS INFLAMMATOIRES		
ASTHMA	Benralizumab Dupilumab Mepolizumab Omalizumab Reslizumab Tezepelumab	6
ESOPHAGEAL DISEASES	Dupilumab	1
SINUSITIS	Dupilumab	1
UVEITIS	Adalimumab	1
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	Tocilizumab	1
ARTHRITIS, GOUTY	Canakinumab	1
SPONDYLITIS, ANKYLOSING	Adalimumab Etanercept Golimumab Infliximab Secukinumab Tocilizumab	5
SPONDYLARTHROPATHIES	Etanercept	1
URTICARIA	Omalizumab	1
PRURIGO	Dupilumab	1

3.3. Répartition des AcM et de leurs dérivés en fonction de leur structure

Nous avons également analysé, la répartition des molécules décrites selon leur structure globale. Compte tenu de l'optimisation sans cesse croissante des formes d'AcM actuellement mises sur le marché, il paraissait pertinent d'établir un état des lieux de cette répartition actuelle témoignant de cette diversité et de l'hétérogénéité structurale et donc fonctionnelle de cette classe des thérapies ciblées. Comme nous avons pu le décrire précédemment notre base de données englobe les AcM ainsi que leurs dérivés que sont les fragments d'anticorps avec les fragments Fab, scFv, VhVh, puis les protéines de fusion, les anticorps conjugués et pour finir les anticorps bispécifiques.

Dans un premier temps, nous remarquons que 82 molécules soit 74% des spécialités actuellement mises sur le marché ont une structure complète d'IgG. Par ailleurs nous retrouvons 27 molécules dérivées réparties en 4 catégories : 11 anticorps conjugués, 7 anticorps bispécifiques, 6 protéines de fusion ou récepteurs solubles et 5 fragments d'anticorps dont 3 fragments Fab, 1 fragment variable à chaîne simple (scFv) et 1 fragment d'anticorps VH-VH (**Fig.21**).

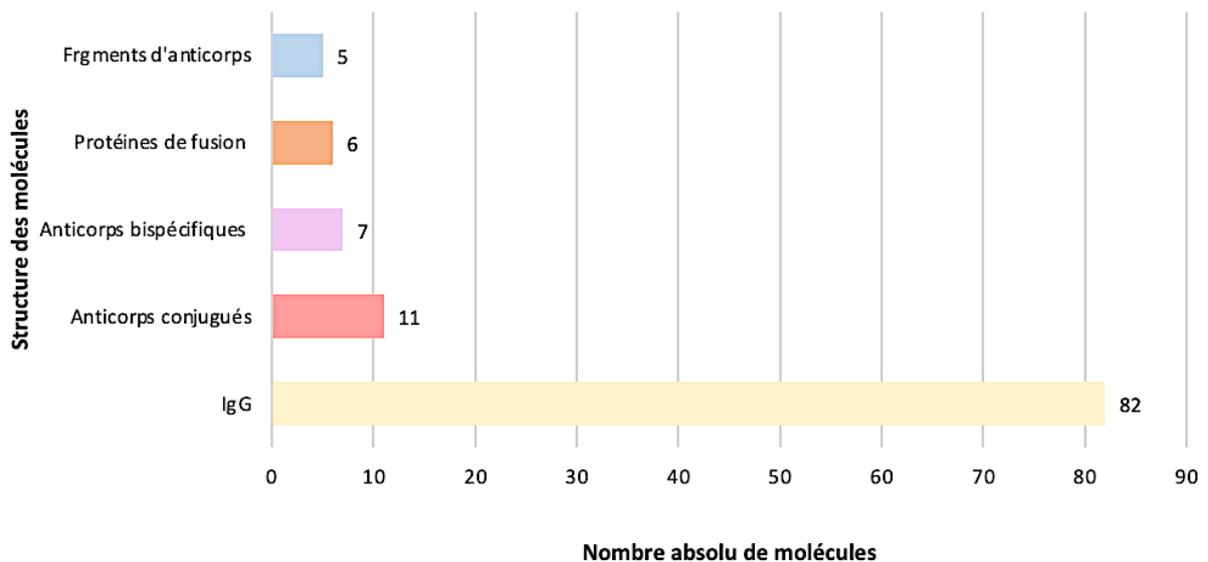


Figure 21. Répartition des spécialités en fonction de leur structure globale.

L'isotype de l'anticorps est important à considérer dans un contexte où l'on souhaite utiliser ces AcM pour un usage thérapeutique. En effet les propriétés structurales des différents isotypes vont avoir un impact sur les propriétés effectrices de l'anticorps. Il existe 4 isotypes d'IgG (IgG1 à IgG4). Les sous-classes d'IgG se différencient par le nombre de ponts disulfures entre les chaînes lourdes avec 2 pour IgG1 et IgG4, 4 pour l'IgG2 et 15 pour l'IgG3. D'autre part, les IgG3 ont une demi-vie courte de 8 jours, si on compare aux autres isotypes (IgG1, IgG2, IgG4) qui ont quant à eux une demi-vie de 21 jours (40). C'est pour cette raison que nous ne retrouvons pas d'anticorps thérapeutiques sous forme d'IgG3. La capacité à activer la voie classique du complément est également différente selon l'isotype. Par ordre décroissant on retrouve : l'IgG1 > IgG3 > IgG2. L'IgG4 ne présente pas la capacité d'activer le complément. Ainsi, l'IgG1 sera utilisée lorsqu'une activité cytotoxique sera recherchée (ADCC et CDC) tandis que l'IgG2 ou l'IgG4 seront utilisées lorsque l'on voudra privilégier la neutralisation de la cible (40).

Dans l'usage thérapeutique des AcM, on retrouve donc principalement l'isotype IgG1, IgG4, et IgG2 avec respectivement un total de 74, 16 et 12 spécialités décrites (Fig.22). Parmi les 74 IgG1 on retrouve 55 IgG complet, 9 anticorps conjugués, 6 protéines de fusion et 3 Ac bispécifiques. On retrouve par ailleurs des fragments d'anticorps, qui sont particulièrement utiles dans les applications thérapeutiques, où la liaison à l'épitope est suffisante pour obtenir l'effet désiré (27). Parmi eux, on y retrouve, 3 fragments Fab-G1. On recense également, 4 molécules appartenant aux fragments scFv et aux fragments VhVh, que nous ne pouvons classer, au sein de cette répartition, compte tenu de l'absence d'isotype de par leur structure.

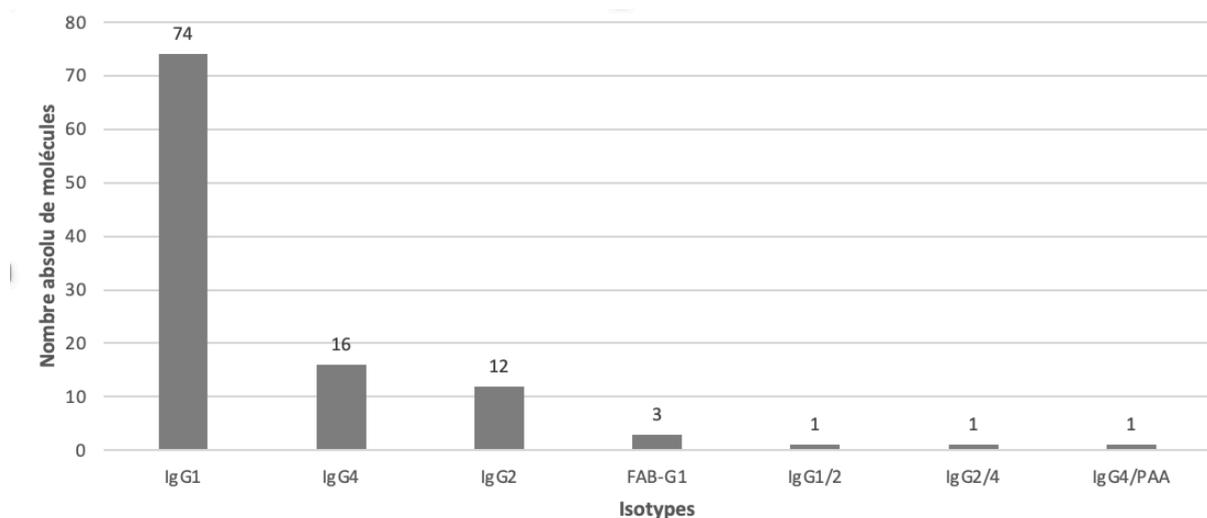


Figure 22. Répartition des molécules en fonction de leur isotype.

3.4. Répartition des AcM et de leurs dérivés disponibles à l'officine

Nous avons pour terminer décider d'établir une liste exhaustive des spécialités disponibles à l'officine. Pour cette tâche nous avons exploité la base de données Meddispar® et Acthera® et nous avons entrepris une rapide revue de la littérature par l'exploitation des référentiels officiels afin de constituer notre sélection.

D'après nos données collectées, 37 spécialités sont actuellement disponibles à l'officine en France sur les 111 molécules décrites soit environ 33% d'entre elles (Fig.23). Sur les 37 molécules disponibles en ville on constate une répartition au sein de 7 aires thérapeutiques différentes.

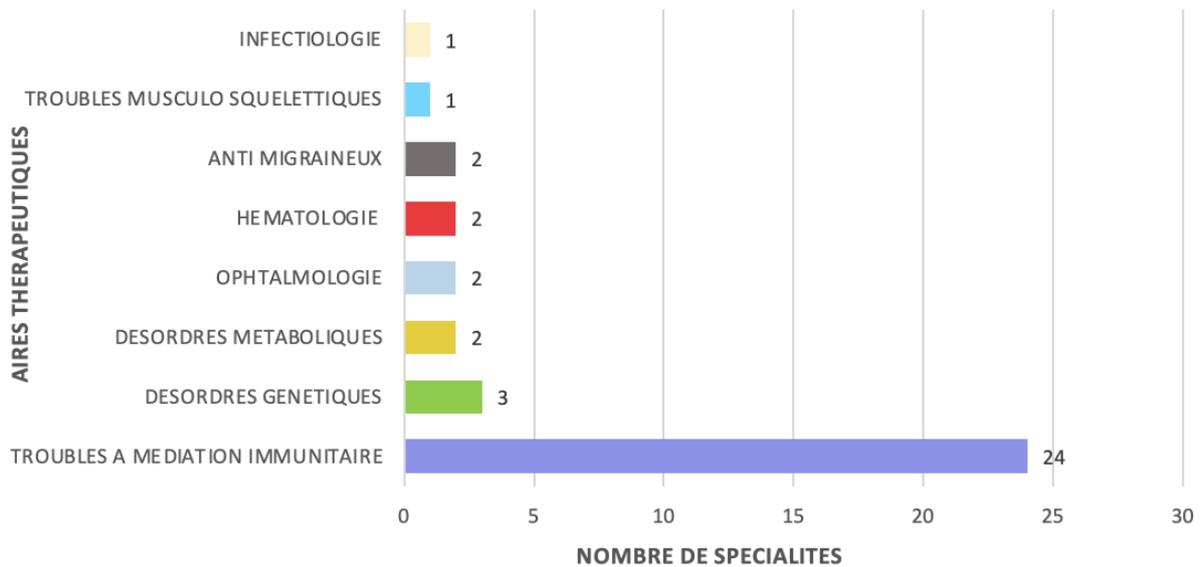


Figure 23. Répartition des spécialités disponibles à l'officine selon leurs aires thérapeutiques principales.

Les troubles à médiation immunitaire englobant la rhumatologie, la dermatologie et la gastrologie, et les autres affections inflammatoires, représentent près de 65% des molécules concernées avec un total de 24 molécules accessibles en ville. Les aires thérapeutiques des désordres métaboliques et génétiques, de l'ophtalmologie, d'hématologie, d'infectiologie et les antimigraineux sont nettement moins représentés en ville mais participent tout de même à l'hétérogénéité des spécialités mises à notre disposition à l'officine (Fig.24).

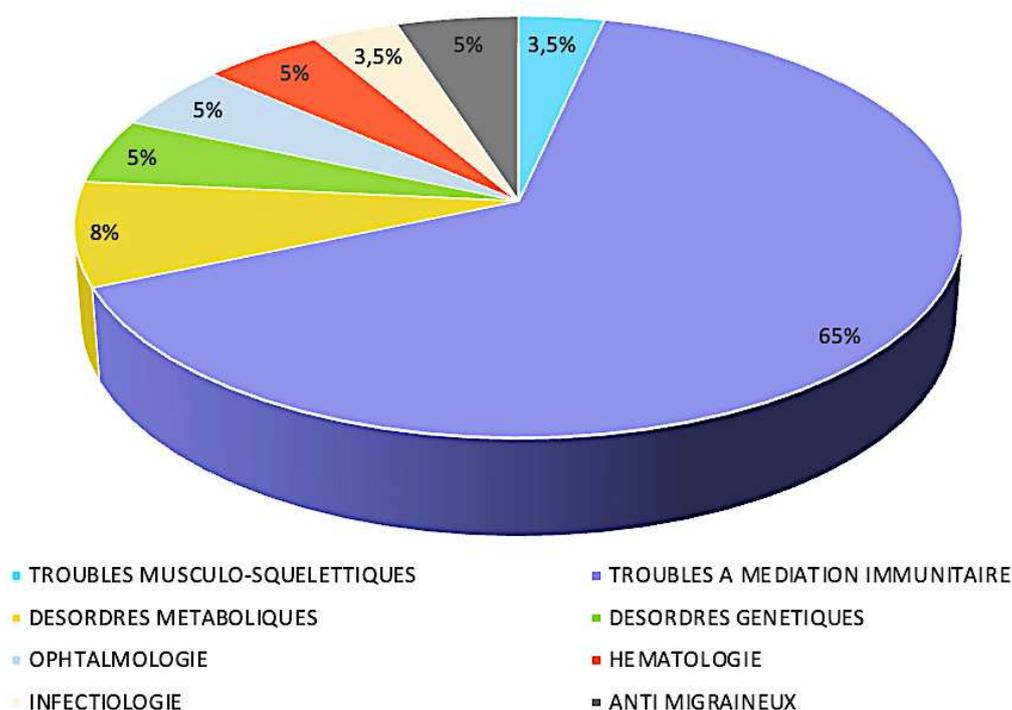


Figure 24. Répartition en pourcentage des spécialités disponibles à l'officine selon leurs aires thérapeutiques principales.

Bien que l'aire thérapeutique de l'oncologie soit amplement représentée au sein de cette classe médicamenteuse, on ne constate qu'aucune de ces molécules n'est actuellement disponible à l'officine. Cela s'explique aisément compte tenu du contexte d'utilisation de ces spécialités. En effet ces spécialités, étant administrées par voie intraveineuse sous surveillance médicale rapprochée et dans un cadre hospitalier, cela ne permet pas d'envisager une disponibilité à l'officine. Cependant des formes injectables par voie sous cutanée, de certaines molécules utilisées en oncologie, sont en cours d'étude et présagent leur arrivée prochaine à l'officine.

Nous avons établi une liste exhaustive des 37 molécules disponibles en ville, classées ici par ordre alphabétique de leurs DCI (**Tableau.7**). Nous avons inclus le nirsevimab suite au dernier avis de la DGS datant du 24 juillet 2023 informant les professionnels de santé de la mise à disposition en ville et sur commande de cet AcM indiqué dans la prévention des bronchiolites à VRS à partir de la mi-septembre 2023 sous réserve de l'avis favorable accordé par la HAS (41).

Tableau 7. Classification des spécialités disponibles à l'officine

<i>DCI</i>	<i>NOM COMMERCIAL</i>	<i>AIRES THERAPEUTIQUES</i>
ABATACEPT	ORENCIA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
ADALIMUMAB	HUMIRA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
AFLIBERCEPT	ZALTRAP®, EYLEA®	OPHTALMOLOGIE
ALIROCUMAB	PRALUENT®	DESORDRES METABOLIQUES
ANAKINRA	KINERET®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
BELIMUMAB	BENLYSTA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
BENRALIZUMAB	FASENRA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
BIMEKIZUMAB	BIMZELX®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
BRODALUMAB	KYNTHEUM®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
BUROSUMAB	CRYSVITA®	DESORDRES GENETIQUES
CANAKINUMAB	ILARIS®	DESORDRES GENETIQUES
CERTOLIZUMAB PEGOL	CIMZIA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
DENOSUMAB	PROLIA®, XGEVA®	TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES
DUPIUMAB	DUPIXENT®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
EMICIZUMAB	HEMLIBRA®	HEMATOLOGIE
ETANERCEPT	ENBREL®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
EVOLOCUMAB	REPATHA®	DESORDRES METABOLIQUES
FREMANEZUMAB	AJOVY®	ANTIMIGRAINEUX
GALCANEZUMAB	EMGALITY®	ANTIMIGRAINEUX
GOLIMUMAB	SIMPONI®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
GUSELKUMAB	TREMFYA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
IXEKIZUMAB	TALTZ®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
LANADELUMAB	TAKHZYRO®	DESORDRES GENETIQUES
LUSPATERCEPT	REBLOZYL®	HEMATOLOGIE
MEPOLIZUMAB	NUCALA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
NIRSEVIMAB	BEYFORUS®	INFECTIOLOGIE
OMALIZUMAB	XOLAIR®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
RANIBIZUMAB	LUCENTIS®	OPHTALMOLOGIE
RISANKIZUMAB	SKYRIZI®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
SARILUMAB	KEVZARA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
SATRALIZUMAB	ENSPRYNG®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
SECUKINUMAB	COSENTYX®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
TILDRAKIZUMAB	ILUMETRI®, ILUYA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
TOCILIZUMAB	ROACTEMRA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
TRALOKINUMAB	ADTRALZA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
USTEKINUMAB	STELARA®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE
VEDOLIZUMAB	ENTYVIO®	TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRE

IV. Discussion

Au cours de ce travail nous avons cherché à constituer une base de données exhaustive, simplifiée et hiérarchisée selon les aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux et de leurs dérivés. Lors de cette hiérarchisation, nous avons constaté la complexité que pouvait constituer l'élaboration de cette classification simplifiée.

- Obstacles rencontrés dans la constitution d'une hiérarchisation

Tout au long de ce travail nous avons veillé, à relever et décrire ces différents obstacles, en proposant une approche descriptive et analytique de notre base de données. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence la présence d'une certaine hétérogénéité avec au total près de 14 aires thérapeutiques, associées à une diversité d'indication décrite et accordée à chacune de ces molécules. Par ailleurs, la multiplicité du nombre de spécialités pouvant être associées à une seule et même indication, compliquait également la constitution d'une hiérarchisation automatisée et simplifiée.

Ce travail, nous a progressivement mené à l'élaboration d'une première hiérarchisation par aires thérapeutiques. Lors de cette étape, nous avons été confrontés à des difficultés relatives à la qualification de certaines molécules impliquant plusieurs aires thérapeutiques. Nous nous sommes alors questionnés, de l'intérêt du maintien d'une classification en fonction des aires thérapeutiques attribuées. Cette notion a-t-elle encore une relevance face au contexte d'extension d'indications sans cesse croissant ?

Il semblerait selon notre approche que ce paramètre complexifie, la stratégie de hiérarchisation et la vision globale de cette classe thérapeutique, compte tenu de l'implication possible de multiples aires pour une même molécule. C'est pourquoi nous avons finalement proposé une classification simplifiée et structurée par indications thérapeutiques.

- Limites relatives à la méthodologie de recueil des indications thérapeutiques

La méthodologie entreprise dans le recueil des données peut être porteuse de biais. Il n'existe pas de collecte optimale et objective, mais le tout est d'en prendre conscience afin de réduire leur influence. Nous pouvons en ce sens discuter du biais méthodologique relatif au recueil des indications et notamment du choix d'utiliser les termes MESH recensés sur la base de l'EMA. Le choix d'exploiter cette terminologie bibliographique, apportait selon nous, un intérêt afin d'atteindre une standardisation de notre classification et ainsi permettre son usage facilité, notamment dans le cadre de la recherche en simplifiant la constitution des requêtes. Toutefois nous pouvons nous demander si le choix de se limiter à ces termes MESH, n'induirait-il pas un manque d'exhaustivité en termes d'indications associées à chaque molécule.

- Limites relatives à la sélection des molécules au sein de notre base de données

Compte tenu du fait, que l'exhaustivité des données constitue un critère de qualité primordial, nous pouvons à juste titre, discuter de la sélection des données établie au cours de notre travail. En effet, de nombreuses molécules ont été volontairement exclues en raison des critères fixés en amont.

Les spécialités pour lesquelles une réflexion peut être émise sont les 36 molécules de l'IMGT exclues en raison de leur rôle. Si nous revenons à la question du rôle de ces molécules, rappelons que nous nous sommes intéressés aux spécialités entrant dans des thérapies ciblées et intervenant donc dans des approches d'immunothérapie d'où l'exclusion des peptides de fusion ayant une activité enzymatique, des hormones de croissance, ou encore des insulines.

En revanche, en ce qui concerne les CAR-T cells ayant également été exclues de notre sélection, on peut se poser la question d'une inclusion potentielle, puisqu'elles correspondent à une thérapie immunologique ciblée. Nous avons finalement décidé de nous concentrer sur les thérapies moléculaires et non pas sur ces thérapies cellulaires que constituent les CAR-T cells.

- Pérennité de la classification

Faisant suite à l'aboutissement de cette hiérarchisation par indication thérapeutique, la question relative à la pérennité de ce travail, se pose à nous. En l'occurrence, le premier point concerne l'exhaustivité des données et la nécessité d'entreprendre des mises à jour régulières et systématiques. Ce travail a en effet permis de mettre en exergue, l'importance de l'actualisation des connaissances qui constitue un point essentiel dans la mise en place d'une telle hiérarchisation. Ces connaissances doivent ainsi être adaptées et actualisées afin d'obtenir une base fiable et ainsi proposer une possibilité d'aboutir à des requêtes rapides et itératives relatives aux indications de chacune de ces molécules.

Dans ce contexte d'évolution constante, la collecte des données constitue, un défi permanent tant sur l'exhaustivité que sur la qualité de ces dernières. Les bases de données ayant été exploitées dans ce projet, comme ANTIBODY SOCIETY®, ACTHERA®, IMGT® et l'EMA, apportent selon nous l'exhaustivité recherchée, compte tenu de l'actualisation permanente de leurs contenus.

Ainsi la question qui persiste et qui se pose à présent est comment pourrions-nous suivre l'évolution des données pour aisément effectuer les mises à jour nécessaires à la pérennité de notre base ? Une exploitation manuelle des bases préalablement utilisées, en fixant une fréquence mensuelle d'actualisation, semble être à ce jour, la meilleure solution afin d'assurer la pérennité recherchée. D'autre part la référence bibliographique, *Antibodies to Watch* assure une publication annuelle, visant à présenter, une actualisation des données relatives aux nouvelles molécules approuvées ou en cours de l'être. Ces articles peuvent également constituer un outil de taille à intégrer dans la méthodologie à entreprendre pour mener à bien l'actualisation de nos données.

- Mise à disposition de la classification aux professionnels de santé

Malgré le potentiel impressionnant de ces thérapies ciblées, de nombreux professionnels de santé pourraient ne pas être pleinement conscients des avantages offerts par les anticorps monoclonaux. Cette lacune de sensibilisation peut limiter leur utilisation optimale, retardant ainsi le bénéfice qu'ils pourraient apporter à de nombreux patients. Une meilleure communication et éducation à leur sujet sont essentielles pour maximiser leur impact positif. L'intérêt d'une classification simplifiée de ces thérapies ciblées, est avant tout, de permettre aux professionnels concernés d'acquérir un outil, offrant un accès direct et facilité à ces données relatives aux AcM et leurs dérivés.

C'est pourquoi, à présent se pose la question des modalités d'accès à l'ensemble de la communauté scientifique, de cette hiérarchisation constituée. Afin de mener à bien ce projet et assurer une concrétisation de l'usage de ces données, il convient d'entreprendre la constitution d'un portail universel accessible aux professionnels concernés. Le site Acthera® pourrait permettre de rassembler ces données et de les rendre accessibles. Cette finalisation constituera donc pour nous l'aboutissement de ce projet, apportant ainsi des perspectives d'évolution intéressantes et prometteuses.

V. Conclusion

Ce travail mené sur les anticorps monoclonaux et leurs diverses aires thérapeutiques révèle une véritable révolution dans le domaine médical. Leur polyvalence et leur spécificité les placent comme élément essentiel de l'arsenal thérapeutique contemporain, offrant des solutions innovantes pour une grande diversité de pathologies. Compte tenu de leur efficacité nous assistons donc à une augmentation sans cesse croissante du nombre d'AMM accordée en voyant notamment l'émergence de nouvelles structures de ces AcM.

Les anticorps monoclonaux et leurs dérivés sont des outils puissants et polyvalents dans le domaine thérapeutique. Cependant, leur plein potentiel ne peut être réalisé que si des mesures sont prises pour accroître la visibilité de leur efficacité, sensibiliser davantage et établir une classification cohérente par indications thérapeutiques. Ce n'est qu'en surmontant ces obstacles que nous pourrions tirer le meilleur parti de ces thérapies innovantes pour améliorer la santé et le bien-être des patients à travers le monde

L'absence d'une hiérarchisation claire de cette classe thérapeutique souligne la complexité du domaine et rend difficile pour les cliniciens, pharmaciens et industriels, la navigation dans cette gamme croissante d'anticorps monoclonaux. Au cours de ce travail nous avons proposé une classification claire et organisée, basée sur les indications thérapeutiques.

Nous espérons donc poursuivre ce projet avec des perspectives d'exploitation de ce travail sous forme d'articles dans les mois à venir. Il est aussi possible d'envisager une récurrence de la communication, sous le modèle d'*Antibodies to Watch* et une mise à disposition des données en temps réel via la plateforme Acthera. Enfin ce travail pourrait également être à l'initiative d'un projet pluridisciplinaire avec les équipes du CHU de Rouen

VI. ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des molécules classées par ordre alphabétique des DCI listant la cible, les biosimilaires, le type, l'isotype, leur origine et la voie d'administration.

DCI	nom de spécialité	cible	Biosimilaire	type ^(a)	isotype	origine	voie admin
Abatacept	ORENCIA®	CD80 / CD86		RC soluble	IgG1	Hm	IV, SC
Adalimumab	HUMIRA®	TNF	AMGEVITA®, SOLYMBIC®, IMRALDI®, CYLTEZO®, HALIMATOZ®, HEFIYA®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®	IgG	IgG1	Hm	SC
Aflibercept	ZALTRAP®, EYLEA®	VEGF		RC soluble	IgG1	Hm	IV, IntraV
Alemtuzumab	LEMTRADA®	CD52		IgG	IgG1	Hm	IV
alirocumab	PRALUENT®	PCSK9		IgG	IgG1	Hm	SC
Amivantamab	RYBREVANT®			IgG	IgG1	Hm	SC
Anakinra	KINERET®	IL-1R		RC soluble	IgG1	Hm	SC
Anifrolumab	SAPHNELO®	IFNAR1		IgG	IgG1	Hm	IV
Atezolizumab	TECENTRIQ®	PD-L1		IgG	IgG1	Hz	IV
Avelumab	BAVENCIO®	PD-L1		IgG	IgG1	Hm	IV
Basiliximab	SIMULECT®	CD25		IgG	IgG1	Cm	IV
Belantamab mafodotin	BLENREP®	BCMA		ADC	IgG1	Hz	
Belatacept	NULOJIX®	CD80 / CD86		RC soluble	IgG1	Hm	IV
Belimumab	BENLYSTA®	BLYS		IgG	IgG1	Hm	IV
Benralizumab	FASENRA®	IL-5Rα		IgG	IgG1	Hz	SC
Bevacizumab	AVASTIN®	VEGF	MVASI®, ZYRABEV®, AVASTIN®	IgG	IgG1	Hz	IV
Bezlotoxumab	ZINPLAVA®	tox B C. difficile		IgG	IgG1	Hm	IV
Bimekizumab	BIMZELX®	IL-17A, IL-17F et IL-17AF		IgG	IgG1	Hz	SC
Blinatumomab	BLINCYTO®	CD3/CD19		AcM bispécifique	scfv	Ms	IV
Brentuximab vedotin	ADCETRIS®	CD30		ADC	IgG1	Cm	IV
Brodalumab	KYNTHEUM®	IL-17RA		IgG	IgG2	Hm	SC

Brolucizumab	BEOVU®	VEGF-A		Fragments d'anticorps	scfv	Hz	IV
Burosumab	CRYSVITA®	FGF23		IgG	IgG1	Hm	SC
Canakinumab	ILARIS®	IL1B		IgG	IgG1	Hm	SC
caplacizumab	CABLIVI®	Domaine A1 du facteur Willebrand		Fragments d'anticorps	vh-vh	Hz	IV puis SC
Casirivimab / imdevimab	RONAPREVE®	domaine RBD de protéine S du SARS-CoV-2		IgG	IgG1	Hm	IV ou SC
Cemiplimab	LIBTAYO®	PD-1		IgG	IgG4	Hm	IV
Certolizumab pegol	CIMZIA®	TNF		Fragments d'anticorps	Fab-G1	Hz	SC
Cetuximab	ERBITUX®	EGFR		IgG	IgG1	Cm	IV
Crizanlizumab	ADAKVEO®	P selectine		IgG	IgG2	Hz	
Daratumumab	DARZALEX®	CD38		IgG	IgG1	Hm	IV
Denosumab	PROLIA®, XGEVA®	RANK-L		IgG	IgG2	Hm	SC
Dinutuximab b	QARZIBA®, anciennement ADFIRM®	disialoganglioside 2 GD2		IgG	IgG1	Cm	IV
Dostarlimab	JEMPERLI®	PD-1		IgG	IgG4	Hz	
Dupilumab	DUPIXENT®	IL-4Ra		IgG	IgG4	Hm	SC
Durvalumab	IMFINZI®	PD-L1		IgG	IgG1	Hm	IV
Eculizumab	SOLIRIS®	C5		IgG	IgG2/4	Hz	IV
Elotuzumab	EMPLICITI®	SLAMF7		IgG	IgG1	Hz	IV
Emicizumab	HEMLIBRA®	facteur IXa et facteur X		AcM bispécifique	IgG4	Hz	SC
Enfortumab vedotin	PADCEV®	nectine-4		ADC	IgG1	Hm	
Eptinezumab	VYEPTI®	CGRP		IgG	IgG1	Hz	IV
Erenumab	AIMOVIG®	CGRP receptor		IgG	IgG2	Hm	SC
Etanercept	ENBREL®	TNF	BENEPALI®, ERELZI®, LIFMIOR®, ENBREL®	RC soluble	IgG1	Hm	SC
Evinacumab	EVKEEZA	Angiopoietin-like 3		IgG	IgG4	Hm	
Evolocumab	REPATHA®	PCSK9		IgG	IgG2	Hm	SC
Faricimab #	VABYSMO®	ANG-2 et VEGF-A		AcM bispécifique	IgG1	Hz	Ivitréenne
Fremanezumab	AJOVY®	CGRP		IgG	IgG2	Hz	SC

Galcanezumab	EMGALITY®	CGRP		IgG	IgG4	Hz	SC
Gemtuzumab ozogamicin	MYLOTARG®	CD33		ADC	IgG4		IV
Glofitamab	Columvi®	CD20		AcM	IgG1	Hz	
Golimumab	SIMPONI®	TNF		IgG	IgG1	Hm	SC
Guselkumab	TREMFYA®	IL-23 p19		IgG	IgG1	Hm	SC
Ibritumomab	ZEVALIN®	CD20		ADC	IgG1	Ms	IV
Idarucizumab	PRAXBIND®	Pradaxa®		Fragments d'anticorps	Fab-G1	Hz	IV
Inebilizumab	UPLINZNA®	CD19		IgG	IgG1	Hz	IV
Infliximab	REMICADE®	TNF	INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI®	IgG	IgG1	Cm	IV
Inotuzumab ozogamicin	BESPONSIA®	CD22		ADC	IgG4	Hz	IV
Ipilimumab	YERVOY®	CTLA-4		IgG	IgG1	Hm	IV
Isatuximab	SARCLISA®	CD38		IgG	IgG1	Cm	IV
Ixekizumab	TALTZ®	IL-17 A-F		IgG	IgG4	Hz	SC
Lanadélimab	TAKHZYRO®	Kallikrein plasmatique		IgG	IgG1	Hm	SC
Loncastuximab tesirine #	ZYNLONTA®	CD19		ADC	IgG1	Hz	IV
Luspatercept	REBLOZYL®	ACVR2B		RC soluble	IgG1	Cm	
Mepolizumab	NUCALA®	IL-5		IgG	IgG1	Hz	SC
Mogamulizumab	POTELIGEO®	CCR4		IgG	IgG1	Hz	IV
Mosunetuzumab #	LUNSUMIO®	CD3 / CD20		AcM bispécifique	IgG1	Hz	IV
Natalizumab	TYSABRI®	α4β1 (VLA-4)		IgG	IgG4	Hz	IV
Nirsevimab #	BEYFORTUS®	VRS		IgG	IgG1	Hz	IM
nivolumab	OPDIVO®	PD-1		IgG	IgG4	Hm	IV
Obiltoxaximab	NYXTHRACIS previously OBILTOXAXIMAB SFL®			IgG	IgG1	Cm	
Obinutuzumab	GAZYVARO®	CD20		IgG	IgG1	Hz	IV
Ocrelizumab	OCREVUS®	CD20		IgG	IgG1	Hz	IV
Ofatumumab	ERRA®# / KESIMPTA®	CD20		IgG	IgG1	Hm	IV
Omaliuzumab	XOLAIR®	IgE		IgG	IgG1	Hz	SC
Palivizumab	SYNAGIS®	VRS		IgG	IgG1	Hz	IM
Panitumumab	VECTIBIX®	HER1		IgG	IgG2	Hm	IV
Pembrolizumab ***	KEYTRUDA®	PD-1		IgG	IgG4	Hz	IV
Pertuzumab	PERJETA®	HER2		IgG	IgG1	Hz	IV
Polatuzumab vedotin	POLIVY®	CD79b		ADC	IgG1	Hz	IV

Ramucirumab	CYRAMZA®	VEGFR		IgG	IgG1	Hm	IV
Ranibizumab	LUCENTIS®	VEGF	BYOOVIZ®, XIMLUCI®, RANIVISIO®	Fragments d'anticorps	Fab-G1	Hz	Ivitréenne
Ravulizumab	ULTOMIRIS®	protéine C5 du complément		IgG	IgG2	Hz	IV
Regdanvimab	REGKIRONA®	SARS-Cov2		IgG	IgG1	Hz	
Relatlimab - nivolumab #	OPDUALAG®	LAG3 / PD1		IgG	IgG4	Hm	IV
Reslizumab	CINQAERO®	IL-5		IgG	IgG4	Hz	IV
Risankizumab	SKYRIZI®	IL-23		IgG	IgG1	Hz	SC
Rituximab	MABTHERA®	CD20	TRUXIMA®, RIXATHON®, RIXIMYO®,	IgG	IgG1	Cm	IV
Romozosumab	EVENITY®	Slérostine (SOST)		IgG	IgG2	Hz	SC
Sacituzumab govitecan	TRODELVY®	Trop-2		ADC	IgG1	Hz	IV
Sarilumab	KEVZARA®	IL-6R α		IgG	IgG1	Hm	SC
Satralizumab	ENSPRYNG®	IL-6R		IgG	IgG2	Hm	SC
Secukinumab	COSENTYX®	IL17A		IgG	IgG1	Hm	SC
Siltuximab	SYLVANT®	IL-6		IgG	IgG1	Cm	IV
Sotrovimab	XEVUDY®	épitope hautement		IgG	IgG1	Hm	IV
Spesolimab #	SPEVIGO®	IL-36R		IgG	IgG1	Hz	IV
Sutimlimab #	ENJAYMO®	C15		IgG	IgG4	Hz	IV
Tafasitamab	MINJUVI®	CD19		IgG	IgG1/2	Hz	IV
Tebentafusp #	KIMMTRAK®	gp100 CD3		AcM bispécifique	scfv	Hz	
Teclistamab #	TECVAYLI®	Ag de maturation des LyB (BCMA) et CD3		AcM bispécifique	IgG4-PAA	Hz	

Tezepelumab #	TEZSPIRE®	TSLP		IgG	IgG2	Hm	SC
Tildrakizumab	ILUMETRI®, ILUYA®	IL-23 p19		IgG	IgG1	Hz	SC
Tixagevimab cilgavimab #	EVUSHELD®	-		IgG	IgG1	Hm	IM
Tocilizumab	ROACTEMRA®	IL6R		IgG	IgG1	Hz	IV (SC)
Tralokinumab	ADTRALZA®	IL-13		IgG	IgG4	Hm	SC
Trastuzumab	HERCEPTIN®	HER2	HERZUMA®, KANJINTI®, ONTRUZANT®, ZERCEPAC®, TRAZIMERA®, OGIVRI®	IgG	IgG1	Hz	IV
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU®	HER2		ADC	IgG1	Hz	IV
Trastuzumab emtansine	KADCYLA®	HER2		ADC	IgG1	Hz	IV
Tremelimumab #	IMJUDO®	CTLA-4		IgG	IgG2	Hm	
Ublituximab #	BRIUMVI®	CD20		IgG	IgG1	Cm	
Ustekinumab	STELARA®	IL12/IL23		IgG	IgG1	Hm	SC
Vedolizumab	ENTYVIO®	a4β7		IgG	IgG1	Hz	IV

Légende

	IgG
	Fragments d'anticorps
	Rc soluble
	AcM bi spécifique
	ADC

Annexe 2 : Liste des molécules classées par ordre alphabétique associées à leurs aires thérapeutiques et à leurs indications MESH.

DCI	Aire thérapeutique	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index
Abatacept	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Psoriatic	Arthritis, Rheumatoid	Arthritis, Rheumatoid					
Adalimumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Spondylitis, Ankylosing	Arthritis, Juvenile Rheumatoid	Arthritis, Juvenile Rheumatoid					
Aflibercept	OPHTHALMOLOGIE	Wet Macular Degeneration (EYLA6)	Macular Edema(EYLA6)	Colitis, Ulcerative (*ZALTRAP)	Psoriasis	Arthritis, Psoriatic			Arthritis, Rheumatoid
Alemuzumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Multiple Sclerosis							
alirocumab	DESORDRES METABOLIQUES	Dyslipidemia							
Amivantamab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung							
Anakira	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Rheumatoid	COVID-19 virus infection** (MAU)						
Anifrolumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Lupus Erythematosus, Systemic							
Atezolizumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Transitional Cell	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung						Small Cell Lung Carcinoma
Avelumab	CANCEROLOGIE	Neuroendocrine Tumors							
Basiliximab	GREFFE	Graft Rejection	Kidney Transplantation						
Belatacept	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma							
Belimumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Lupus Erythematosus, Systemic							
Benzilumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Asthma							
Bevacizumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Breast Neoplasms						colorectal Neoplasms
Bezafibrate	INFECTIOLOGIE	Endocarditis, Pseudomonas							
Bimekizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis							
Blinatumumab	CANCER HEMATO	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma							
Brentuximab vedotin	CANCER HEMATO	Lymphoma, Non-Hodgkin	Hodgkin Disease						
Brodalumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis							
Brolucizumab	OPHTHALMOLOGIE	Wet Macular Degeneration							
Bucicimab	DESORDRES GENETIQUES	Hypophosphatemia, Familial	Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant						
Canakinumab	DESORDRES GENETIQUES	Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes							
Caplacizumab	HEMATOLOGIE	Purpura, Thrombocytopenic							
Casirivimab / imdevimab	INFECTIOLOGIE	COVID-19 virus infection							
Cemiplimab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Squamous Cell							
Certolizumab pegol	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Rheumatoid	Arthritis, Juvenile Rheumatoid						
Cetuximab	CANCEROLOGIE	Head and Neck Neoplasms	Colorectal Neoplasms						
Crizanlizumab	HEMATOLOGIE	Anemia, Sickle Cell							
Daratumumab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma							
Denosumab	TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES	Bone Resorption (ProLia®)	Osteoporosis, Postmenopausal (ProLia®)						
Dinitolmab b	CANCEROLOGIE	Neuroblastoma							
Dostarlimab	CANCEROLOGIE	Endometrial Neoplasms							
Dupilumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Dermatitis, Atopic	prurigo						sinusitis
Durvalumab	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung							
Eculizumab	HEMATOLOGIE	Hemoglobinuria, Paroxysmal							
Elotuzumab	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma							
Emicizumab	HEMATOLOGIE	Hemophilia A							
Eforzumab vedotin	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Transitional Cell	Urologic neoplasms						

Pelizumab vedotin	CANCER HEMATO	Lymphoma, B-Cell							
Ramucicamab	CANCEROLOGIE	Stomach Neoplasms							
Ranibizumab	OPHTHALMOLOGIE	Wet Macular Degeneration	Macular Edema	Diabetic Retinopathy	Myopia, Degenerative	Diabetic complications			
Ravulizumab	HEMATOLOGIE	Hemoglobinuria, Paroxysmal							
Regdanimab	INFECTIOLOGIE	COVID-19 virus infection							
Rejalimab - nivolumab #	CANCEROLOGIE	Melanoma							
Reslizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Asthma	Arthritis, Psoriatic						
Risankumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis	Arthritis, Rheumatoid	Leukemia, Lymphoplastic, Chronic, B-Cell					
Rituximab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Non-Hodgkin							
Romosozumab	TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES	Osteoporosis							
Secituzumab govitecan	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms	Triple Negative Breast Neoplasms						
Sarilumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Rheumatoid							
Saralizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Neuromyellitis optica							
Secalimumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Psoriatic	Psoriasis	Spondylitis, Ankylosing					
Siltuximab	HEMATOLOGIE	Giant Lymph Node Hyperplasia							
Sotrovimab	INFECTIOLOGIE	COVID-19 virus infection							
Spesolimab #	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis							
Sutimlimab #	HEMATOLOGIE	Hemolysis	Anemia, Hemolytic, Autoimmune						
Tafasitamab	CANCER HEMATO	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse							
Tebentafusp #	CANCEROLOGIE	Uveal neoplasms							
Tredislumab #	CANCER HEMATO	Multiple Myeloma							
Tozepelumab #	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Asthma							
Tildrakizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis							
Traxoprevimab olgivimab #	INFECTIOLOGIE	COVID-19 virus infection							
Tocilizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Arthritis, Rheumatoid	Arthritis, Juvenile Rheumatoid	Cytokine Release Syndrome	Giant Cell Arteritis	COVID-19 virus infection			
Tralokinumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Dermatitis, Atopic							
Trastuzumab	CANCEROLOGIE	Stomach Neoplasms	Breast Neoplasms						
Trastuzumab deruximab	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms							
Trastuzumab emtansine	CANCEROLOGIE	Breast Neoplasms							
Tremelimumab #	CANCEROLOGIE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung							
Ublituximab #	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	multiple sclerosis	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting						
Ustekinumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Psoriasis	Arthritis, Psoriatic	Crohn Disease	Colitis, Ulcerative				
Vedolizumab	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	Colitis, Ulcerative	Crohn Disease						

Annexe 3 : Classification hiérarchisée des AcM et de leurs dérivés par aires thérapeutiques.

DCI	Aire thérapeutique	Aire dominante	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index	Mesh index		
Abatacept	AFFECTIONS INFLAMMATOIRES ET TROUBLES A MEDIATION IMMUNITAIRES	RHUMATOLOGIE	Athritits, Psoriatic	Athritits, Rheumatoid	Athritits, Psoriatic	Athritits, Rheumatoid						
Adalimumab			Spondylitis, Ankylosing	Athritits, Juvenile Rheumatoid	Athritits, Psoriatic	Athritits, Rheumatoid						
Analcina			Athritits, Rheumatoid	COVID-19 virus infection** (MAU)								
Certolizumab pegol			Athritits, Rheumatoid									
Etanercept			Spondylitis, Ankylosing	Athritits, Juvenile Rheumatoid	Athritits, Psoriatic	Athritits, Rheumatoid						
Golimumab			Athritits, Psoriatic	Spondylitis, Ankylosing	Athritits, Rheumatoid	Athritits, Psoriatic						
Infliximab			Athritits, Psoriatic	Spondylitis, Ankylosing	Athritits, Rheumatoid	Athritits, Psoriatic						
Oceplizumab			Multiple Sclerosis									
Ofatumumab			Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting									
Sarilumab			Athritits, Rheumatoid									
Secukinumab		Athritits, Psoriatic										
Ustekinumab		Collitis, Ulcerative	Spondylitis, Ankylosing	Psoriasis	Psoriasis							
Vedolizumab		Collitis, Ulcerative	Collitis, Ulcerative	Collitis, Ulcerative	Collitis, Ulcerative							
Bimekizumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Brodalumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Gasdumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Ikelimumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Rituximab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Spesolimab #		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Thixidumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Talokinumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Alentuzumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Anifrolumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Belimumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Benzilumab		Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis							
Dupilumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Ikelizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Mapizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Natalizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Omalizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Rezilumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Sarilizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Tezgeplumab #	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Tocilizumab	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Ublizumab #	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis	Psoriasis								
Alibacter	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	AUTRES TROUBLES IMMUNITAIRES	asthma	asthma	asthma	asthma						
Dupilumab			esophageal diseases	asthma	asthma	asthma						
Ikelizumab			Neuromyellitis optica									
Mapizumab			Asthma									
Natalizumab			multiple sclerosis									
Omalizumab			Asthma									
Rezilumab			Asthma									
Sarilizumab			Neuromyellitis optica									
Tezgeplumab #			Asthma									
Tocilizumab			Cytokine Release Syndrome	Glant Cell Arteritis								
Ublizumab #	multiple sclerosis	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting										
Alibacter	Wet Macular Degeneration (EYLAB)	Macular Edema(EYLAB)										
Brodalumab	Wet Macular Degeneration	Wet Macular Degeneration										
Falcatumab #	Wet Macular Degeneration	Wet Macular Degeneration										
Ranibizumab	Wet Macular Degeneration	Wet Macular Degeneration										
Decosumab	Bone Resorption (Prola®)	Osteoporosis, Postmenopausal (Prola®)										
Romosozumab	Osteoporosis	Osteoporosis										

Annexe 4 : Classification hiérarchisée et structurée des AcM et de leurs dérivés par indications thérapeutiques.

1. TUMEURS SOLIDES		
CARCINOMES		
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME PULMONAIRES</i>		
CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	Amivantamab Atezolizumab Bevacizumab Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Tremelimumab	8
MESOTHELIOMA, MALIGNANT	Ipilimumab Nivolumab	2
<i>CARCINOMES NEUROENDOCRINIENS</i>		
SMALL CELL LUNG CARCINOMA	Atezolizumab	1
NEUROENDOCRINE TUMORS	Avelumab	1
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME UROGENITAUX</i>		
CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL	Atezolizumab Enfortumab vedotin Nivolumab Pembrolizumab	4
UROLOGIC NEOPLASMS	Atezolizumab Enfortumab vedotin Nivolumab Pembrolizumab	4
CARCINOMA, RENAL CELL	Bevacizumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	4
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME GYNECOLOGIQUES</i>		
BREAST NEOPLASMS	Atezolizumab Bevacizumab Pertuzumab Sacituzumab govitecan Trastuzumab Trastuzumab deruxtecan Trastuzumab emtansine	7
TRIPLE NEGATIVE BREAST NEOPLASMS	Sacituzumab govitecan	1
ENDOMETRIAL NEOPLASMS	Dostarlimab Pembrolizumab	2
OVARIAN NEOPLASMS	Bevacizumab	1
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME GASTRO-INTESTINAUX</i>		
STOMACH NEOPLASMS	Ramucirumab Trastuzumab	2
COLORECTAL NEOPLASMS	Aflibercept Bevacizumab Cetuximab Ipilimumab Nivolumab Panitumumab	6
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE ET ADENOCARCINOME DE LA TÊTE ET DU COUP</i>		
HEAD AND NECK NEOPLASMS	Cetuximab	1
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK	Nivolumab Pembrolizumab	2
<i>CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANÉ OU CARCINOME SPINOCELLULAIRE</i>		
CARCINOMA, SQUAMOUS CELL	Cemiplimab	1
<i>METASTASE</i>		
NEOPLASM METASTASIS	Denosumab	1
MELANOMES		
MELANOMA	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Relatimab-nivolumab	4
UVEAL NEOPLASMS	Tebentafusp	1
SARCOMES		
NEUROBLASTOMA	Dinutuximab b	1
2. TUMEURS HEMATOPOIETIQUES		
LYMPHOMES		
<i>LYMPHOME NON HODGKINIEN</i>		
LYMPHOMA, NON-HODGKIN	Brentuximab vedotin Rituximab	2
LYMPHOMA, FOLLICULAR	Ibritumomab Mosunetuzumab	2
LYMPHOMA, LARGE B-CELL, DIFFUSE	Glofitamab Loncastuximab tesirine Tafasitamab	3

LYMPHOMA, B-CELL	Loncastuximab tesirine Polatuzumab vedotin	2
LYMPHOME DE HODGKIN		
HODGKIN DISEASE	Nivolumab Pembrolizumab Brentuximab vedotin	3
LYMPHOME CUTANNE A T CELL		
SEZARY SYNDROME	Mogamulizumab	1
MYCOSIS FUNGOIDES	Mogamulizumab	1
MYELOMES		
MULTIPLE MYELOMA	Belantamab mafodotin Daratumab Elotuzumab Isatuximab Teclistamab	5
LEUCEMIES		
LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM)		
LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE	Gemtuzumab ozogamicin	1
LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL)		
PRECURSOR CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA-LYMPHOMA	Blinatumomab Inotuzumab ozogamicin	2
LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC)		
LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B- CELL	Obinutuzumab Rituximab	2
3. HEMOPATHIE BENIGNE		
PURPURA, THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC	Caplacizumab	1
ANEMIA, SICKLE CELL	Crizanlizumab	1
ANEMIA	Luspatercept	1
ANEMIA HEMOLYTIC AUTOIMMUNE	Sutlimimab	1
HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL	Eculizumab Ravulizumab	2
HEMOPHILIA A	Emicizumab	1
HEMORRHAGE	Idarucizumab	1
MYELODYSPLATIC SYNDROMES	Luspatercept	1
BETA-THALASSEMIA	Luspatercept	1
GIANT LYMPH NODE HYPERPLASIA	Siltuximab	1
HEMOLYSIS	Sutlimimab	1
4. TROUBLES MÉTABOLIQUES		
DYSLIPIDEMIAS	Alirocumab Evolocumab	2
HYPERCHOLESTEROLEMIA	Evinacumab Evolocumab	2
5. TROUBLES GÉNÉTIQUES		
HYPOPHOSPHATEMIA, FAMILIAL	Burosumab	1
HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, X- LINKED DOMINANT	Burosumab	1
CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES	Canakinumab	1
ANGIOEDEMAS, HEREDITARY	Lanadélumab	1
6. TROUBLES NEUROLOGIQUES		
MIGRAINE DISORDERS	Eptinezumab Erenumab Fremanezumab Galcanezumab	4

7. REJET DE GREFFE		
GRAFT REJECTION	Basiliximab Belatacept	2
KIDNEY TRANSPLANTATION	Basiliximab Belatacept	2
8. INFECTIOLOGIE		
COVID-19 VIRUS INFECTION	Anakinra Casirivimab/Imdevimab Regdanvimab Sotrovimab Tixagevimab cilgavimab Tocilizumab	6
PREVENTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS	Nirsevimab	1
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION	Palivizumab	1
ANTHRAX	Obiltoximab	1
ENTEROCOLITIS, PSEUDOMEMBRANOUS	Bezlotoxumab	1
9. OPHTALMOLOGIE		
MACULAR DEGENERATION	Aflibercept Brolucizumab Faricimab Ranibizumab	4
MACULAR EDEMA	Aflibercept Faricimab Ranibizumab	3
MYOPIA, DEGENERATIVE	Ranibizumab	1
DIABETES RETINOPATHY	Ranibizumab	1
DIABETES COMPLICATIONS	Aflibercept Faricimab Ranibizumab	3
10. TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES		
BONE RESORPTION	Denosumab	1
OSTEOPOROSIS	Romosozumab	1
OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL	Denosumab	1
FRACTURE BONE	Denosumab	1
OSTEOMALACIA	Burosumab	1
11. MALADIES AUTO IMMUNES		
ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID	Abatacept Adalimumab Canakinumab Etanercept Tocilizumab	5
ARTHRITIS, RHEUMATOID	Abatacept Anakinra Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Sarilumab Tocilizumab	10
ARTHRITIS, PSORIATIC	Abatacept Adalimumab Etanercept Golimumab Infliximab Risankizumab Secukinumab Ustekinumab	8
PSORIASIS	Adalimumab Bimekizumab Brodalumab Etanercept Guselkumab Infliximab Ixekizumab Risankizumab Secukinumab Spesolimab Tildrakizumab Ustekinumab	12

DERMATITIS, ATOPIC	Dupilumab	2
COLITIS, ULCERATIVE	Tralokinumab	5
	Adalimumab	
	Golimumab	
	Infliximab	
	Ustekinumab	
CROHN DISEASE	Vedolizumab	4
	Adalimumab	
	Infliximab	
	Ustekinumab	
LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC	Vedolizumab	2
	Anifrolumab	
	Belimumab	
MULTIPLE SCLEROSIS	Alemtuzumab	4
	Natalizumab	
	Ocrelizumab	
	Ublituximab	
MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING	Ofatumumab	2
NEUROMYELITIS OPTICA	Inebilizumab	2
	Satralizumab	
GIANT CELL ARTERITIS	Tocilizumab	1

12. AFFECTIONS INFLAMMATOIRES

ASTHMA	Benralizumab	6
	Dupilumab	
	Mepolizumab	
	Omaliuzumab	
	Reslizumab	
	Tezepelumab	
ESOPHAGEAL DISEASES	Dupilumab	1
SINUSITIS	Dupilumab	1
UVEITIS	Adalimumab	1
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	Tocilizumab	1
ARTHRITIS, GOUTY	Canakinumab	1
SPONDYLITIS, ANKYLOSING	Adalimumab	5
	Etanercept	
	Golimumab	
	Infliximab	
	Secukinumab	
	Tocilizumab	
SPONDYLARTHROPATHIES	Tocilizumab	1
	Etanercept	
URTICARIA	Omaliuzumab	1
PRURIGO	Dupilumab	1

VII. Bibliographie

1. Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *mAbs*. 2010;2(1):84-100.
2. Reichert JM. Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *mAbs*. 2011;3(1):76-99.
3. Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2012? *mAbs*. 2012;4(1):1-3.
4. Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? *mAbs*. 2013;5(1):1-4.
5. Reichert JM. Antibodies to watch in 2015. *mAbs*. 19 nov 2014;7(1):1-8.
6. Reichert JM. Antibodies to watch in 2014. *mAbs*. 1 janv 2014;6(1):5-14.
7. Reichert JM. Antibodies to watch in 2016. *mAbs*. 14 déc 2015;8(2):197-204.
8. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs*. 14 déc 2016;9(2):167-81.
9. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2018. *mAbs*. 16 janv 2018;10(2):183-203.
10. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *mAbs*. 22 déc 2018;11(2):219-38.
11. Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, Reichert JM. Antibodies to watch in 2020. *mAbs*. 26 déc 2019;12(1):1703531.
12. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *mAbs*. 13(1):1860476.
13. Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, Reichert JM. Antibodies to watch in 2022. *mAbs*. 14(1):2014296.
14. Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswaraiiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *mAbs*. 15(1):2153410.
15. The Antibody Society [Internet]. Antibody therapeutics product data. Disponible sur: <https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutics-product-data/>
16. Structure d'une Immunoglobuline [Acthera] [Internet]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html
17. Diallo BK, Riffard C, Le Gouge K, Teillaud JL. Les anticorps monoclonaux: L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse. *médecine/sciences*. déc 2019;35(12):926-36.
18. Demont M, Carnoy C. Il y a un siècle, l'âge d'or de la sérothérapie. *Feuill Biol*. 2016;
19. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 7 août 1975;256(5517):495-7.
20. Singh S, Kumar NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(2):85-99.
21. Qu'est-ce qu'une biothérapie? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Médicale*. 1 mai 2009;38(5):825-31.

22. Bourel D, Teillaud JL. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques. C R Biol. avr 2006;329(4):217-27.
23. Parray HA, Shukla S, Samal S, Shrivastava T, Ahmed S, Sharma C, et al. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. Int Immunopharmacol. août 2020;85:106639.
24. Debré P, Galibert F. Immunothérapie par anticorps monoclonaux : ingénierie, indications et perspectives. Bull Académie Natl Médecine. sept 2017;201(7-9):1023-35.
25. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. Ces incontournables anticorps monoclonaux - Le Moniteur des Pharmacies n° 3408 du 12/03/2022 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3408/ces-incontournables-anticorps-monoclonaux.html>
26. Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. 2019;5.
27. La Gazette du LABORATOIRE - La production et l'application des fragments d'anticorps - Plus petits, mais plus spécifiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/articles/48SINO-BIOLOGICAL-production-anticorps.html>
28. biomedicaments2.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf>
29. Beck A, Wagner-Rousset E, Wurch T, Corvaia N. Anticorps thérapeutiques et dérivés : une palette de structures pour une pléthore d'indications - Quel format et quelle glycosylation choisir ? Pour quelles applications ? médecine/sciences. 1 déc 2009;25(12):1024-32.
30. La Gazette du LABORATOIRE - Production d'anticorps recombinants dans la découverte de médicaments - www.sinobiological.com [Internet]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/articles/96SINO-BOPLOGICAL-production-anticorps.html>
31. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. Handb Exp Pharmacol. 2019;260:81-141.
32. EMA. European Medicines Agency. 2018. Dupixent. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
33. Manso T, Folch G, Giudicelli V, Jabado-Michaloud J, Kushwaha A, Nguefack Ngoune V, et al. IMGT® databases, related tools and web resources through three main axes of research and development. Nucleic Acids Res. 7 janv 2022;50(D1):D1262-72.
34. Manso T, Kushwaha A, Abdollahi N, Duroux P, Giudicelli V, Kossida S. Mechanisms of action of monoclonal antibodies in oncology integrated in IMGT/mAb-DB. Front Immunol.

5 mai 2023;14:1129323.

35. Haute Autorité de Santé [Internet]. La HAS en bref. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref
36. Haute Autorité de Santé [Internet]. DUPIXENT (dupilumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab
37. Léguillon R, Gosselin L, Carnoy C, Pressat-Laffouilhere T, Letord C, Dahamna B, et al. Integrating a new knowledge organisation system for monoclonal antibodies for therapeutic use authorised in Europe into HeTOP terminology-ontology server. J Biomed Inform. 1 avr 2023;140:104325.
38. Les AcM à usage thérapeutique (liste alphabétique par DCI) [Acthera] [Internet]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_5.html
39. Classification du cancer : TNM, grade, stade du cancer | FQC [Internet]. Disponible sur: <https://cancerquebec.ca/information-sur-le-cancer/le-cancer/classification-cancer/>
40. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html
41. Emery DG. DGS- urgent- Nirsevimab-2023_12. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023_12_beyfortus.pdf

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

Nom : EL KOHEN

Prénom : Yasmine

Titre de la thèse : État des lieux et hiérarchisation des aires thérapeutiques associées aux anticorps monoclonaux et leurs dérivés disponibles chez l'Homme.

Mots-clés : anticorps monoclonaux, thérapie moléculaire ciblée, immunité, immunologie, classification, utilisation

Résumé :

Faisant suite à un long travail de recherche fondamentale, les anticorps monoclonaux (AcM) constituent aujourd'hui l'un des piliers de notre arsenal thérapeutique. L'essor de cette classe thérapeutique ne cesse d'évoluer d'années en années. Grâce aux progrès de la recherche, on assiste en effet à une augmentation exponentielle du nombre d'AcM approuvés, ainsi qu'à de multiples extensions d'indications thérapeutiques. Cette évolution rapide nous expose à une problématique relative à l'actualisation et à l'accès des données pour les professionnels de santé concernés. C'est donc après avoir identifié l'absence d'une hiérarchisation simplifiée des aires thérapeutiques et des indications associées à ces molécules, que nous avons décidé de mener ce travail dans le but de proposer une classification cohérente et actualisée des AcM et de leurs dérivés en ciblant les aires thérapeutiques et plus précisément les indications thérapeutiques adjointes à chacune de ces spécialités.

Membres du jury :

Président : Pr Bertin Benjamin – PU en immunologie à Lille

Assesseur(s) : Standaert Annie – Pharmacien MCU en parasitologie à Lille,
Pr Carnoy Christophe – PU en immunologie à Lille

Membre(s) extérieur(s) : Léguillon Romain, Pharmacien AHU au CHU de Rouen