HAL
open science

Les anticorps monoclonaux à l'officine

Thomas Gassies

To cite this version:

Thomas Gassies. Les anticorps monoclonaux à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03649121

HAL Id: dumas-03649121

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03649121

Submitted on 22 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022 Thèse n°48

THÈSE D'EXERCICE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Par GASSIES Thomas

Né(e) le 10/11/1994 à La Rochelle

Le 5 avril 2022

LES ANTICORPS MONOCLONAUX A L'OFFICINE

Sous la direction de : Arnaud COURTOIS

M. Decendit Alain	Maitre de conférences des universités	Président
M. COURTOIS Arnaud	Maitre de conférences des universités	Directeur
Dr. NOTS Julie	Pharmacien adjoint	Juge

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mon directeur Monsieur Arnaud Courtois, pour son intérêt, son soutien, sa disponibilité ainsi que ses conseils durant la rédaction de ma thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de l'Université de Bordeaux ainsi que de la famille Gassies à l'origine des allocations recherches et des différentes aides financières qui ont permis de me consacrer sereinement à l'élaboration de ma thèse.

Au terme de ce parcours je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et qui m'ont accompagné tout au long de ce cursus. Tout d'abord mes camarades d'étude, Emile, Emilie, Julien, Arthur, merci pour ces moments passés sur les bancs de l'université, ces souvenirs et ce soutient. Mes amis qui ont choisi d'autres horizons, Christophe, Antoine, Quentin et Baptiste et à tous ceux qui ne sont pas mentionnés ici. Un grand merci à ma famille de m'avoir soutenu au cours de ces nombreuses années.

Enfin je tiens à remercier une personne qui n'était pas là au début mais sans qui je n'aurais pu finir, Marine, merci de m'avoir écouté, de m'avoir relu, merci pour tout et merci pour tout ce qui viendra encore après cette thèse.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS 6
LISTE DES TABLEAUX 8
LISTE DES FIGURES 9
LISTE DES ANNEXES 10
INTRODUCTION 11
I. SUTRUCTURES ET CARACTERISTIQUES DES BIOTHERAPIES 12
1. Médicaments et biomédicaments 12
1.1. Produits non issus de l'ADN recombinant 13
1.2. Produits issus de l'ADN recombinant 13
2. Les anticorps monoclonaux 15
2.1. Structure d'un anticorps 16
2.2. La nomenclature 19
2.3. Méthode de production des biomédicaments 21
2.4. Applications et mode d'action des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine en 2022 22
3. APPROCHE OFFICINALE DES BIOTHERAPIES 42
3.1. Leur essor économique 42
3.2. Leur approvisionnement 43
3.3. Leur stockage 43
3.4. Dispensation et facturation 44
A) Place des biothérapies dans le protocole de soin 44
B) La règlementation 45
C) Les biosimilaires 46
3.5. Gestion des interactions et contre-indications 50
3.6. Gestion des effets indésirables 50
3.7. Les outils d'aide du pharmacien d'officine 53
4. SYNTHESE : retour d'une expérience bordelaise et perspectives des biothérapies à l'officine 54
DISCUSSIONS 60
CONCLUSION 62
BIBLIOGRAPHIE 64
SERMENT DE GALIEN 66
ANNEXE 67

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5 - FluoroUracile

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

Ac: Anticorps

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CD : Cluster of Differenciation

CDC : Complement Dependant Cytotoxicity

Cellule T FH : cellule T follicular helper

CEPS: Comité Economique des Produits de Santé

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C-réactive

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DCI: Dénomination commune internationnale

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor

EPO: érythropoïétine

FIT: Fiche d'Information Thérapeutique

GSF: Grow Stimulating Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

HER_2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HGPRT- : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase -

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

LDL-c: Low Density Lipoprotein Cholesterol

MAb : Monoclonal AntiBody

NK: Natural Killer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OPG : OstéoProGétérine

$PCSK_9$: Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9

PEG: Polyéthylène Glycol

PTH: Parathormone

TH_1: T-helper 1

TH_2: T-helper 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNFR: Tumor Necrosis Alpha Réceptors

TSLP: Thymic Stromal LymphoPoietin

VEGF: Vascular Endothelium Growth Factor (*facteur de croissance endothélial vasculaire*)

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Nomenclature des syllabes « sources »…….17

TABLEAU 2 : Nomenclature des syllabes indicatrices de la cible de l'anticorps……..18

TABLEAU 3 : Liste des médicaments biosimilaires aux anticorps monoclonaux (2022)……47

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Catégories des biothérapies……..10

FIGURE 2 : Représentation schématique d'un anticorps……14

FIGURE 3 : Evolution des types d'anticorps monoclonaux……..16

FIGURE 4 : Procédé de production d'Ac monoclonaux spécifiques d'un antigène donné, selon G. Köhler et C. Milstein……..19

FIGURE 5 : Libération de médiateurs de l'inflammation……..21

FIGURE 6 : Inhibition thérapeutique du TNF……22

FIGURE 7 : Réponse immunitaire TH_2……27

FIGURE 8 : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux dans la pathogénie de l'asthme……29

FIGURE 9 : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux anti-VEGF……..31

FIGURE 10 : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux anti-Il1……..32

FIGURE 11 : Evolution théorique du nombre de biothérapies commercialisées en fonction du temps……40

FIGURE 12 : : Evolution du nombre de biothérapies commercialisées en France au cours du temps……40

FIGURE 13 : Schéma représentant un parcours de soin lié aux biothérapies……..42

FIGURE 14 : Répartition des biothérapies parmi les patients interrogés……..54

FIGURE 15 : Présentation des niveaux d'observance estimés parmi les patients interrogés…..57

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche médicament ORENCIA®, Abatacept

ANNEXE 2 : Fiche médicament HUMIRA®, Adalimumab

ANNEXE 3 : Fiche médicament EYLEA®, Aflibercept

ANNEXE 4 : Fiche médicament PRALUENT®, Alirocumab

ANNEXE 5 : Fiche médicament KINERET ®, Anakinra

ANNEXE 6 : Fiche médicament BENLYSTA®, Belimumab

ANNEXE 7 : Fiche médicament FASENRA®, Benralizumab

ANNEXE 8 : Fiche médicament ILARIS®, Canakinumab

ANNEXE 9 : Fiche médicament CIMRIA®, certozilumab-pegol

ANNEXE 10 : Fiche médicament PROLIA®, Dénosumab

ANNEXE 11 : Fiche médicament DUPIXENT®, Dupilumab

ANNEXE 12 : Fiche médicament ENBREL®, Etanercept

ANNEXE 13 : Fiche médicament REPATHA®, Evolocumab

ANNEXE 14 : Fiche médicament SIMPONI®, Golimumab

ANNEXE 15 : Fiche médicament TALTZ®, Ixékizumab

ANNEXE 16 : Fiche médicament NUCALA®, Mépolizumab

ANNEXE 17 : Fiche médicament XOLAIR®, Omalizumab

ANNEXE 18 : Fiche médicament LUCENTIS®, Ranibizumab

ANNEXE 19 : Fiche médicament COSENTYX®, Sécukinumab

ANNEXE 20 : Fiche médicament ROACTEMRA®, Tocilizumab

ANNEXE 21 : Fiche médicament STELARA® ; Ustékinumab

INTRODUCTION

Le mot biothérapie est issu du grec « *therapeia* » signifiant « cure », associé au préfix bio-, dérivé lui aussi du grec « vie », il veut donc dire : « thérapie issue de la vie ». On définit ainsi de manière plus générale les biothérapies comme étant les thérapies produites par biotechnologie.

Les biothérapies modernes qui vont nous intéresser, à savoir les anticorps monoclonaux, sont apparues à la fin des années 1970 grâce à des avancées technologiques majeures : le clonage d'une part et la synthèse d'ADN artificiel d'autre part permettant la production de protéines. Le premier exemple fut l'insuline. La première insuline humaine, obtenue par génie génétique, apparaît sur le marché en 1982.

A partir des années 80, les premiers anticorps monoclonaux apparaissent, on les appelle : les « *mab* » (suffixe présent dans la dénomination commune internationale et correspondant à l'acronyme anglais MAB pour Monoclonal AntiBody (anticorps monoclonal)). Leur nombre se multiplie rapidement et passe à plusieurs dizaines dans les années 2000.

Initialement utilisées en milieu hospitalier et réservées à certaines pathologies, les biothérapies et autres thérapies innovantes ont de plus en plus d'indications et sont délivrées quotidiennement à l'officine. Face à ce virage ambulatoire, le pharmacien d'officine doit pouvoir répondre à plusieurs questions : De quoi s'agit-il précisément ? Comment fonctionnent ces molécules et quel accompagnement des patients en ambulatoire ? Quels sont les effets indésirables à rechercher ? Comment les prévenir ? Y a-t-il un suivi spécifique pour ces patients ?

Ce travail comprend donc dans une première partie : Une présentation générale des biothérapies (les différents types, leur structure, leur points communs et leurs différences). Dans un second temps nous nous focaliserons sur les biothérapies disponibles à l'officine (leurs indications, leur suivi, leurs effets indésirables etc). Enfin nous ferons un état des lieux de la place que ces médicaments prennent dans une officine bordelaise.

I. SUTRUCTURES ET CARACTERISTIQUES DES BIOTHERAPIES

1. Médicaments et biomédicaments

Selon le code de la santé publique, on entend par médicament : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives et/ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Selon ce même code de la santé publique on entend par médicament biologique tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Le terme biothérapie recouvre plus que les biomédicaments puisqu'il inclut les thérapies géniques et cellulaires.

Ainsi les anticorps monoclonaux représentent un sous-groupe des biomédicaments ces derniers incluant aussi les vaccins recombinants, les protéines thérapeutiques telles que l'insuline ou les facteurs de croissance (comme illustré en figure 1).

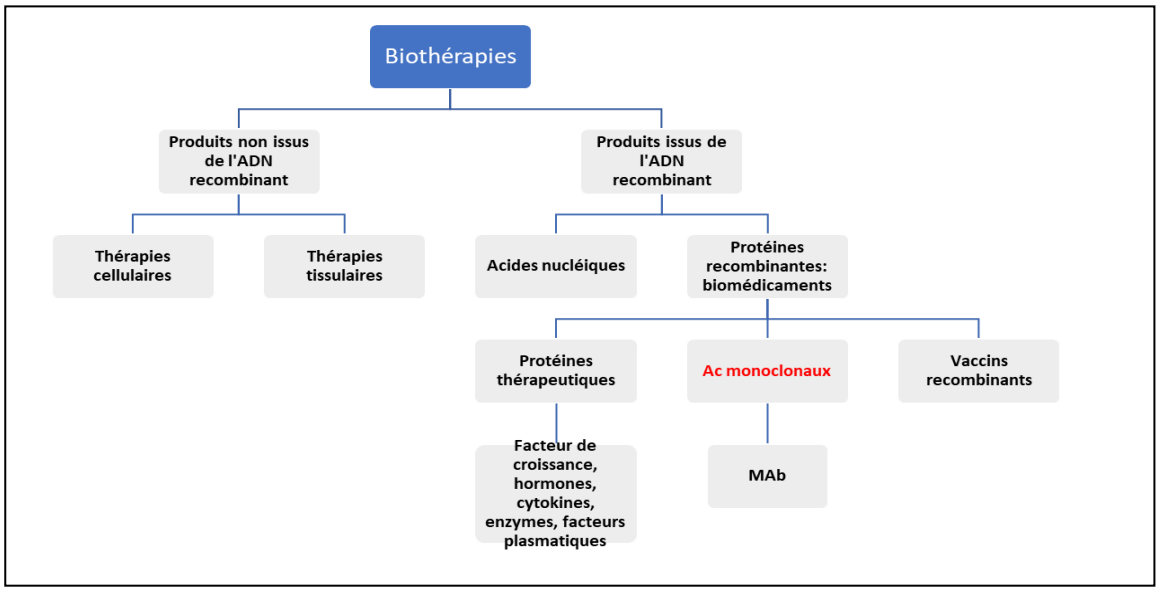


Figure 1 : Catégories des biothérapies

Ainsi, ce qui différencie un biomédicament d'un médicament classique est sa structure et son mode de production. La complexité moléculaire d'un biomédicament est supérieure comparé à un médicament. Les médicaments sont traditionnellement d'origine minérale, végétale, animale ou synthétique là où les biomédicaments sont d'origine biologique ou biotechnologique pour les anticorps monoclonaux.

1.1. Produits non issus de l'ADN recombinant

Parmi les biothérapies existent des techniques employant des tissus et ne reposant pas sur la technique de l'ADN recombinant c'est-à-dire qui n'emploient pas de l'ADN modifié synthétiquement dans le but soit d'obtenir des acides nucléiques soit de permettre la production de protéines spécifiques.

Ces techniques reposent sur la thérapie cellulaire et la thérapie tissulaire selon que l'on utilise des cellules uniques ou des cellules organisées en tissu, il s'agit des greffes de tissus, des autogreffes ou des transfusions sanguines.

Ce ne sont pas ces biothérapies qui seront traitées ici car elles ne rentrent pas dans les prérogatives du pharmacien d'officine.

1.2. Produits issus de l'ADN recombinant

i. Les acides nucléiques

Un acide nucléique est un assemblage de macromolécules, un polymère, dont l'unité de base, ou monomère, est un nucléotide et dont les nucléotides sont reliés entre eux par des liaisons phosphodiesters. Les acides nucléiques synthétiques permettent d'obtenir des oligonucléotides, des plasmides mais aussi de réaliser des vaccins à ADN ainsi que des thérapies géniques.

ii. Les protéines recombinantes

- ***Les vaccins recombinants***

Les vaccins recombinants sont des vaccins qui utilisent des virus chimères c'est-à-dire des virus dont le matériel génétique a été modifié et dans lesquels des gènes codant pour les protéines d'autres virus ont été intégrés. Cette technique permet la réalisation de vaccins à virus vivants ou à virus inactivés dans le but d'immuniser un organisme contre un agent ciblé.

Cette technique a permis de réaliser de nouveaux vaccins contre la rage par exemple ou fut réalisée plus récemment afin de produire les vaccins contre la COVID-19 des laboratoires Astra-Zeneca et Johnson et Johnson.

- ***Les protéines thérapeutiques***

Les protéines thérapeutiques sont une catégorie de biomédicaments, ce sont des protéines produites par génie génétique. Ces protéines visent à remplacer une protéine manquante, corriger un déficit, elles sont représentées par des enzymes, des hormones telles que l'insuline ou les œstrogènes, des facteurs de coagulations dans l'hémophilie, des protéines utilisées dans des vaccins ou dans la désensibilisation allergique.

- ***Les anticorps monoclonaux***

Les anticorps monoclonaux correspondent techniquement, eux aussi, à des protéines mais sont à considérer différemment car leur fonctionnement est lié au système immunitaire, ce sont eux qui nous intéresseront. Leur mode de production est similaire à celui des autres protéines thérapeutiques mais leurs applications sont plus nombreuses. Elles permettent de se suppléer à un déficit, traiter des pathologies auto-immunes, des pathologies cancéreuses, cibler des agents infectieux et des récepteurs du métabolisme.

2. Les anticorps monoclonaux

La première synthèse d'anticorps monoclonal remonte à 1975. Leur arrivée sur le marché est postérieure à celle des premiers médicaments biologiques, leur méthode de production nécessitant plus d'étapes d'élaborations que pour une protéine de structure plus simple comme l'insuline. Ainsi les premiers médicaments biologiques sont arrivés sur le marché européen en 1982[1].

En revanche le premier anticorps monoclonal commercialisé sur le marché aux Etats-Unis n'est arrivé qu'en 1986.[2] Cet anticorps commercialisé par le laboratoire Janssen-Cilag est un immunosuppresseur utilisé dans la prévention des rejets de greffe aigu en ciblant le CD3, protéine de surface des lymphocytes T nécessaire à leur activation.

Ce premier anticorps monoclonal a montré aussi les premiers problèmes avec la production d'anticorps dirigés contre l'anticorps thérapeutique et s'est accompagné du développement de nouveaux anticorps dits humanisés avec l'arrivée du natalizumab dans la sclérose en plaques à la fin des années 90.[3]

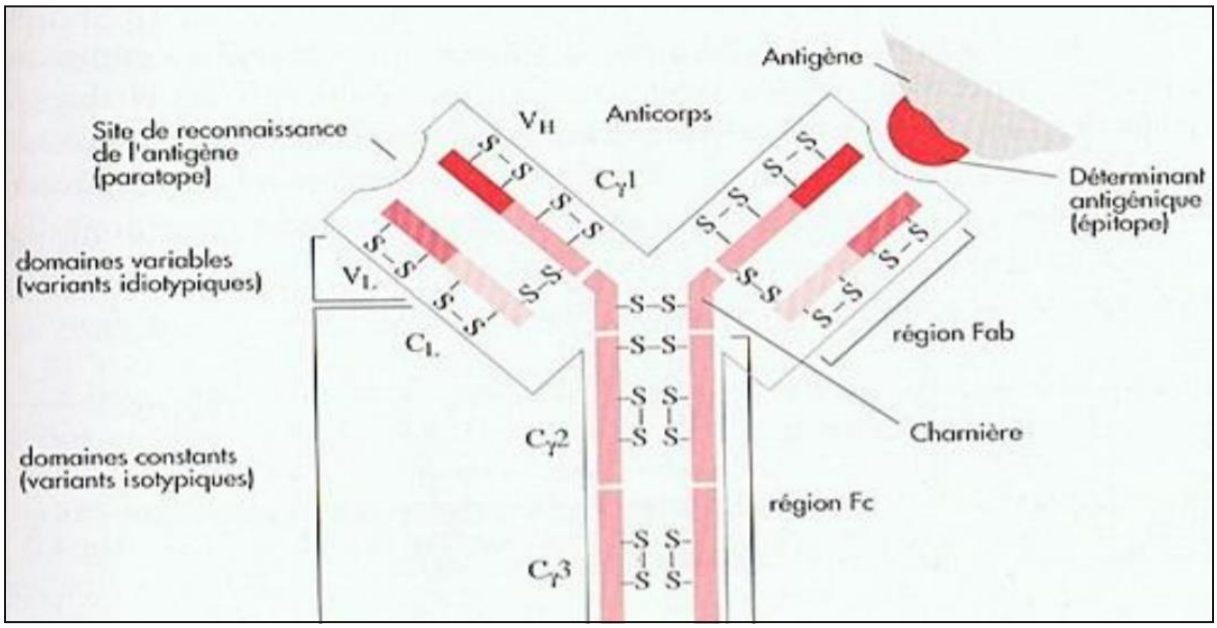
En France nous décomptions 3 médicaments issus des biotechnologies en 1984 : Avec une croissance exponentielle jusqu'aux années 2010, le nombre de médicaments biologiques disponibles en France est passé à 10 en 1989 puis 58 en 1999 avant d'atteindre 173 en 2013[4]. Les molécules arrivant sur le marché sont initialement disponibles à l'hôpital et sortent au fur et à mesure du temps de leur réserve hospitalière pour ensuite être disponibles à l'officine.

On compte aujourd'hui 23 anticorps monoclonaux disponibles à l'officine.

2.1. Structure d'un anticorps

Avant de décrire les différentes structures d'anticorps monoclonaux il convient de rappeler quelle est la structure de base d'un anticorps.

Un anticorps est une protéine de 150 kDa composée de quatre chaînes polypeptidiques. Deux chaînes lourdes identiques (souvent glycosylées) ainsi que deux chaînes légères identiques reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaines lourdes sont également reliées entre elles par des ponts disulfures.



<u>Figure 2</u> : Représentation schématique d'un anticorps

Les chaînes lourdes et légères incluent des régions constantes ainsi que des régions variables (V_L pour les chaines légères et V_H pour les chaines lourdes). Les régions variables s'organisent en formes tridimensionnelles et permettent à chaque anticorps de se lier spécifiquement à sa cible grâce à un site de liaison appelé paratope (le paratope étant la partie de l'anticorps qui reconnait et se lie à l'antigène) et d'un déterminant antigénique (épitope). L'épitope étant la partie de l'antigène qui est reconnue par l'anticorps. Notons également qu'au sein de chaque partie variable il existe trois régions hypervariables appelées CDR.

Les chaines légères se différencient par la séquence en acides aminés de leur région constante. On distingue ainsi des types de chaines légères : les chaines kappa (notée k) et les chaines lambda (notée λ).

Les chaines lourdes se divisent en cinq types : α, δ, ε, γ, μ. Tout comme les chaines légères, les chaines lourdes se différencient par leur séquence en acides aminés de leur région constante. Ces cinq types de chaines lourdes définissent les cinq classes d'anticorps : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM et chacune aura une chaine lourde qui lui est propre, respectivement Cα, Cδ, Cε, Cγ et Cμ.

Mis à part les chaines lourdes, les différents types d'immunoglobulines peuvent se différencier par leur structure moléculaire générale. Ainsi les IgM sont à structure pentamérique, les IgA pourront être dimériques les autres étant monomériques. Les monomères composant les pentamères IgM et les dimères IgA sont reliés par une chaine J (J pour junction). Pour terminer, certaines classes d'immunoglobulines possèdent des sous-classes qui se différencient entre autres par des ponts disulfures en plus ou en moins. Ainsi les IgG se diviseront en quatre sous-classes (1, 2, 3, 4), et les IgA se divisent en trois sous-classes (1, 2, et dimériques).

Un antigène possède souvent plusieurs épitopes. On les appelle également « déterminants antigéniques ». Il s'agit en fait de plusieurs groupes spécifiques d'acides aminés situés sur la surface de l'antigène, reconnus par un type d'anticorps qui lui est spécifique.

Les anticorps polyclonaux sont en fait des mélanges hétérogènes d'anticorps chacun spécifique de l'un des divers épitopes d'un antigène.

Les anticorps monoclonaux sont tous identiques, produits par des clones de cellules productrices d'anticorps, ils reconnaissent un épitope spécifique.

Aujourd'hui, ce sont plutôt les anticorps monoclonaux, plus spécifiques que les polyclonaux qui sont exploités dans des thérapies ciblées.

Les anticorps monoclonaux utilisés comme biomédicaments ne sont pas produits de manière naturelle, le principe est de reproduire la structure d'un anticorps mais de changer son épitope (son site de liaison) afin de se lier à un antigène d'intérêt à but thérapeutique.

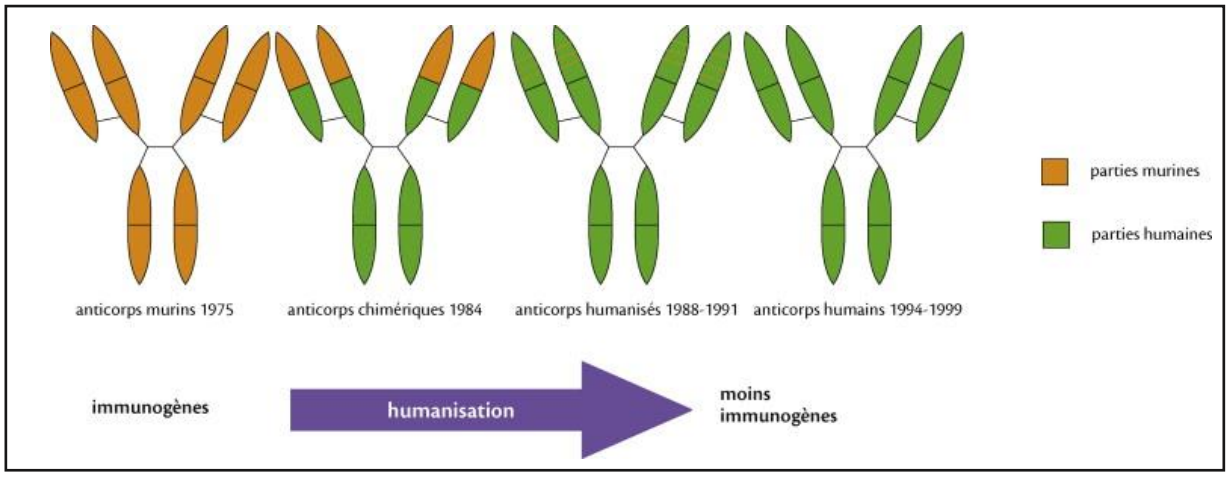
Plusieurs types d'anticorps recombinants différents existent et représentent les étapes dans l'amélioration des techniques de production.

Les premières cellules utilisées étaient d'origine murine ce qui produisait des anticorps murins, cette caractéristique est indiquée dans la nomenclature des anticorps.

Ainsi les premiers anticorps avaient une origine totalement murine et leur nom se termine par le suffixe -*omab* (ex murumomab).

Le problème majeur constitué par ce type d'anticorps est qu'ils sont trop immunogènes c'est-à-dire qu'ils stimulent le système immunitaire qui développe une réponse dirigée contre les anticorps, afin de limiter cela, les anticorps produits contiennent de moins en moins d'éléments dont l'origine n'est pas humaine.[5]

Ainsi, les parties variables étaient les seules encore d'origine murine c'est-à-dire que les parties fixes d'un anticorps à l'autre étaient d'origine humaine mais l'épitope était murin avec le suffixe -*ximab* (ex : infliximab). Ensuite sont apparus les anticorps humanisés (suffixe –*zumab*) où seule la partie hypervariable est d'origine non humaine pour aboutir ensuite aux anticorps monoclonaux humains où la totalité de l'anticorps est humain.



<u>Figure 3</u> : Evolution des types d'anticorps monoclonaux

2.2. La nomenclature

La nomenclature des anticorps monoclonaux est encadrée par des conventions relevant des dénominations communes internationales. Cette nomenclature permet de différencier les anticorps en fonction de leur origine (murine totale, partielle ou humaine) mais elle renseigne aussi sur l'endroit de l'organisme où ces biothérapies vont agir (la cible). Il est à noter que le premier anticorps monoclonal mis sur le marché, le muromonab-CD3 a été commercialisé avant que la nomenclature ne soit établie par l'OMS, de ce fait son nom est issu de la contraction de « *murine monoclonal antibody targeting CD3* » et ne contient pas la syllabe qui caractérise son origine (ici -o-).

Ainsi deux éléments importants sont donnés :

- La cible des médicaments, permettant de connaître la pathologie du patient et dans le cas d'un cancer leur origine
- Evaluer le risque d'effets indésirables relatifs à l'immunogénicité de l'anticorps

Le premier élément de la nomenclature des anticorps est qu'ils finissent par le suffixe mab qui provient de la langue anglaise pour « Monoclonal anti-bodies » soit anticorps monoclonaux.

Ensuite l'origine est donnée par une syllabe témoignant de leur origine :

Syllabe	Source
-a-	Rat
-e-	Hamster
-i-	Primate
-(m)**o-**	Souris
-(m)**u-**	Humain
-xi-	Chimérique
-zu-	Humanisé
-xizu-	Hybride chimérique/humanisé
-axo-	Hybride rat/souris

Tableau 1 : Nomenclature des syllabes « origine »

Pour le moment, en usage thérapeutique humain seules les syllabes -o-, -u-, -xi-, -zu- et -axo- sont utilisées pour les nomenclatures.

La cible est le deuxième élément renseigné dans la DCI des anticorps, elle précède le suffixe indiquant la source :

Syllabe	Cible	Exemple de médicament
-tu-	Tumeur	Cétuximab, Rituximab, Trastuzumab
-li-	Système immunitaire	Tocilizumab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Benralizumab, Mépolizumab, Omalizumab, Tocilizumab, Belimumab
-ci-	Système cardiovasculaire	-
-ki-	Interleukine	Canakinumab, Ixékizumab, Sécukinumab, Ustékinumab
-vi-	Virus	Palivizumab
-ba-	Bactérie	-
-fu-	Champignon	-
-anibi-	Angiogenèse	Ranibizumab
-ne-	Système nerveux	-
-nos-	Os	Dénosumab
-les-	Lésions	-

Tableau 2 : Nomenclature des syllabes indicatrices de la cible de l'anticorps

Le préfixe qui complète le nom final est défini librement par le laboratoire lors de la création du dossier d'autorisation de mise sur le marché, cette syllabe n'a donc pas de signification particulière.

Nomenclature finale : Préfixe de fantaisie-cible-origine-mab

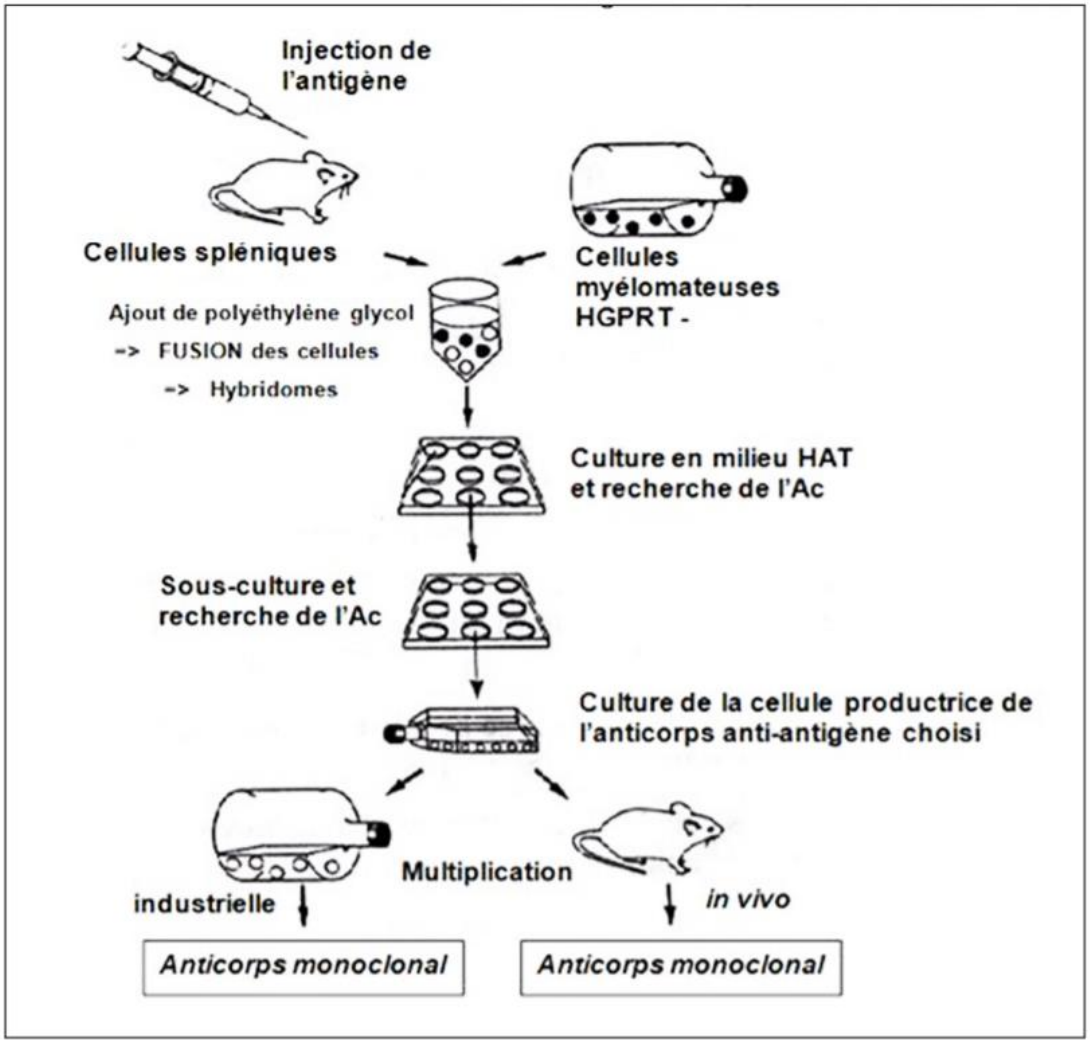
Exemple : toci-li-**zu**-mab

2.3. Méthode de production des biomédicaments

Le principe de base est d'obtenir ou d'isoler le gène d'intérêt permettant de produire la protéine d'intérêt. Ce gène est ensuite inséré dans un vecteur d'expression lui-même intégré à un hôte pour l'expression de la protéine c'est-à-dire l'organisme qui va effectivement produire le biomédicament.

Il est nécessaire ensuite de produire, purifier et contrôler le médicament produit, c'est cette technique qui permet la production de l'insuline actuelle ou de l'hormone de croissance.

En 1975 KÖHLER et MILSTEIN mettent au point la technique de l'hybridome (présentée dans la figure 4 ci-dessous).



<u>Figure 4</u> : Procédé de production d'Ac monoclonaux murin spécifiques d'un antigène donné, selon G. Köhler et C. Milstein

Dans la technique de base, la production des anticorps monoclonaux s'est d'abord déroulée en deux étapes, la première consistait à la production in vivo de cellules lymphoïdes sécrétant des anticorps grâce à la technique de l'hybridation.

La technique de l'hybridation repose sur la fusion entre deux types de cellules. Des cellules productrices d'anticorps sont des cellules différenciées qui ne possèdent pas la capacité de se multiplier en-dehors de leur milieu habituel. Des cellules ayant muté et donner des tumeurs cancéreuses sont quant à elles capable de se multiplier en-dehors de leur milieu d'origine et de manière prolongée. Ces deux types de cellules sont mises en culture ensembles et certaines vont fusionner et donner des hybridomes grâce à un agent d'hybridation tel que le polyéthylène glycol. Ensuite on procède à la sélection in vitro d'un hybridome producteur d'anticorps avant d'ensuite dans une deuxième étape multiplier les clones de l'hybridome afin d'obtenir de grandes quantités d'anticorps.

Concernant les anticorps monoclonaux, historiquement les premiers anticorps furent produits à partir de sérum de cheval. En 1894 une expérimentation réalisée par l'institut Pasteur fut menée afin de traiter la diphtérie. Des doses de toxines ont été administrées à des chevaux qui sont capables de supporter une telle exposition. Leur organisme produisait ensuite des anticorps contenus dans leur sérum. Après une phase d'expérimentation sur différents cobayes animaux afin de montrer l'innocuité du sérum ce dernier fut injecté directement à des enfants atteints de diphtérie faisant chuter la mortalité de 52 à 24%[6].

2.4. Applications et mode d'action des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine en 2022

Il existe deux grands modes d'actions principaux que sont :

- <u>Substitution</u> : en cas de déficit héréditaire ou acquis. Les protéines recombinantes sont administrées aux patients déficitaires en cette protéine ou possédant une protéine inactive. Elles permettent de pallier l'absence ou l'activité anormale d'une ou de plusieurs protéines Ex : l'insuline, EPO, GSF

- Modification : on a une interaction entre le biomédicament et une cible identifiée de l'organisme.
    - Par effet antagoniste ou neutralisant : cela passe par la création d'un anticorps qui va soit bloquer un récepteur et empêcher la transduction d'un signal, soit par, piégeage d'un médiateur soluble (les anti TNFalpha par exemple)
    - Par effet agoniste : le but est d'activer un signal spécifique

i. Les « neutralisants » de médiateurs solubles

- ***Les anti-TNFα***

Le TNF-α pour Tumor Necrosis Factor alpha ou facteur de nécrose tumorale alpha est une protéine impliquée dans l'inflammation. Cette protéine est libérée par les leucocytes, l'endothélium ainsi que certains autres tissus en réponse à une lésion ou une infection.

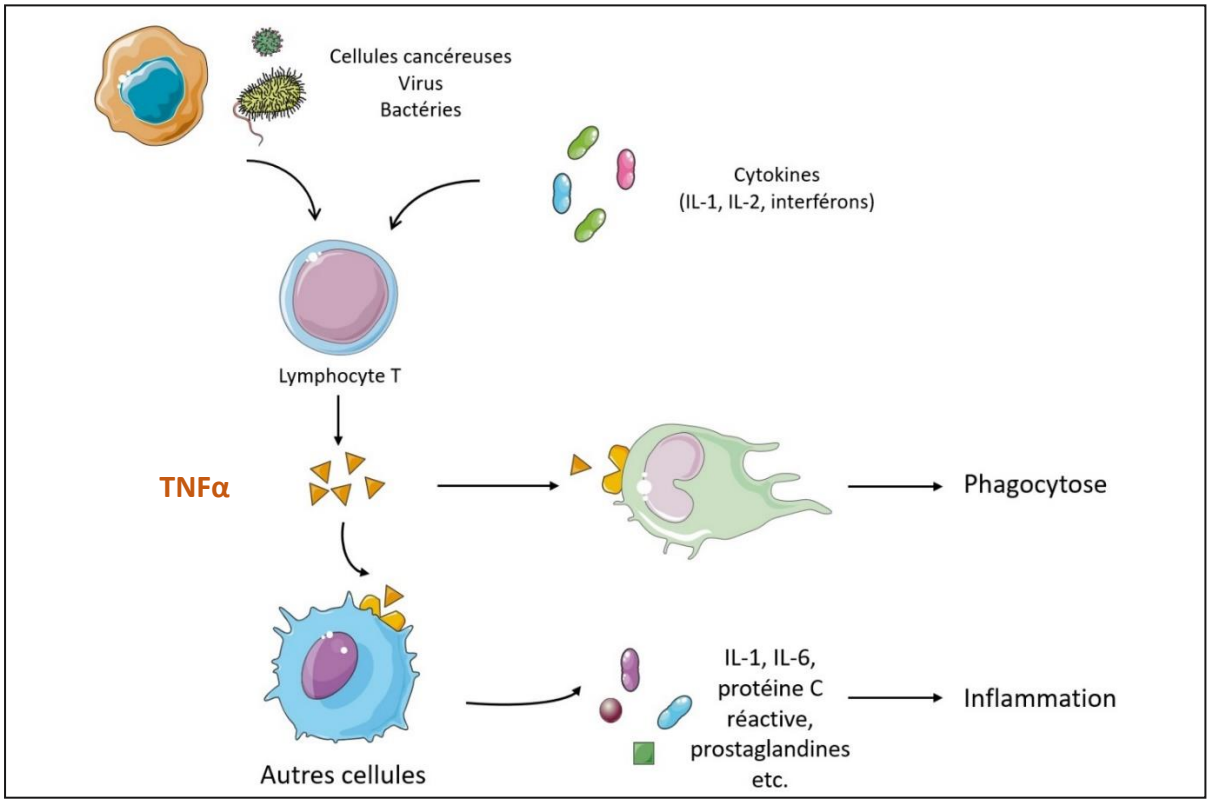


Figure 5 : Libération de médiateurs de l'inflammation

Sa libération va avoir des effets locaux et systémiques et aboutir à de la fièvre via l'axe hypothalamo-hypophysaire, une augmentation des CRP (protéine C réactive), le recrutement de polynucléaires neutrophiles au niveau locale, la stimulation de la phagocytose par les

macrophages notamment. La sécrétion du TNF-alpha est influencée par des signaux antigéniques provenant d'agents infectieux, de cellules tumorales (à l'origine de son nom) ou par d'autres cytokines.

Le TNF-alpha se fixe sur ses récepteurs exprimés sur la plupart des cellules et stimule la sécrétion de protéines de l'inflammation (IL-1, IL-6, interféron béta, protéine C réactive, prostaglandines). Ce qui donne un effet pro-inflammatoire, pyrogène, mais aussi antitumoral et anti-infectieux (par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes).

Les anti-TNF α sont des anticorps monoclonaux qu'on appelle « leurre ». Pour agir, le TNF soluble a besoin de récepteurs, ces récepteurs étant trop nombreux, la stratégie s'est portée sur le blocage du TNF lui-même. Le TNF ne pourra donc plus se fixer sur ses récepteurs et cela inhibe ainsi son effet.

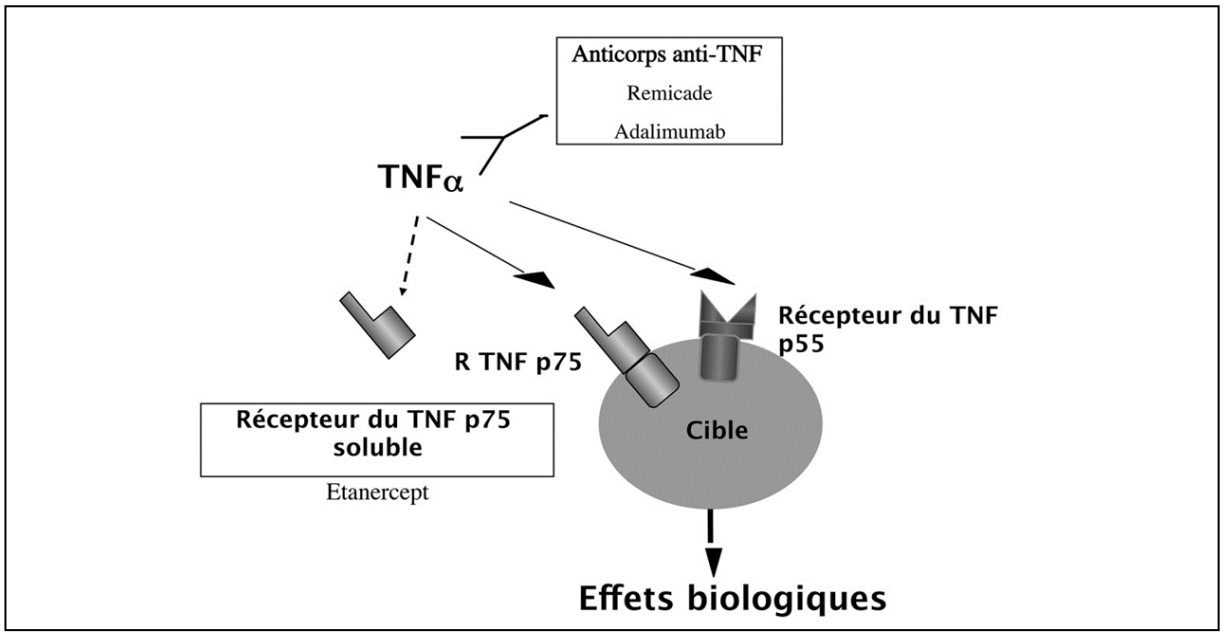


Figure 6 : Inhibition thérapeutique du TNF

Les anticorps monoclonaux neutralisent directement le TNF-alpha. L'étanercept joue le rôle de récepteur « soluble » et fixe le TNF-alpha sérique.

Les anti-TNFalpha permettent donc de diminuer les taux de TNF-alpha disponibles pour se fixer sur ses récepteurs membranaires d'où un effet anti-inflammatoire.

Les principales maladies inflammatoires ciblées par ces médicaments sont : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn.

Parmi eux, on retrouve :

- **Adalimumab**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le système immunitaire, il est commercialisé depuis 2003 sous le nom d'Humira®, d'Amgevita®, de Hulio® et d'idacio®.

Il est indiqué en dermatologie dans les psoriasis en plaques modéré à sévère après échec ou intolérance au méthotrexate, la ciclosporine ou la puvathérapie. Il est indiqué dans les pathologies rhumatismales auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.

Les principales contre-indications sont une hypersensibilité à l'adalimumab, les infections sévères profondes ou évolutives, une insuffisance cardiaque sévère.[7]

- **Certolizumab**

Le certolizumab pegol est commercialisé sous le nom Cimzia®, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le TNFalpha, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère seul ou en association avec le méthotrexate.

L'adjectif pegol signifie que l'anticorps est sous forme péguylée soit associée à des polymères de PEG (Polyéthylène glycol) permettant de ralentir sa dégradation et ainsi d'augmenter sa demi-vie d'élimination. La tolérance ne semble pas différente de celle des autres anti-TNFα. Les effets indésirables le plus fréquemment observés : infections bactériennes et virales, leucopénie, perturbation des éosinophiles, céphalées, anomalies sensorielles, hypertension, troubles hépatiques (hépatite, élévation des enzymes hépatiques), éruption, pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit.

L'association de Cimzia® et d'anakinra (Kineret®) ou d'abatacept (Orencia®) n'est pas recommandée en raison d'une majoration du risque infectieux

- **Etanercept**

L'étanercept est commercialisé sous le nom d'Enbrel, de Benepali, de Nexepto ou d'Erelzi. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la liaison du TNFalpha aux TNFR (Tumor Necrosis Alpha Réceptors) situés à la surface cellulaire bloquant ainsi l'action du TNFalpha. Ceci est permis par la structure de l'étanercept qui n'est pas un anticorps mais une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF et de la fraction constante d'une immunoglobuline de type G1.

- **Golimumab**

Le golimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNFalpha et commercialisé sous le nom de Simponi®.

En ce qui concerne la pharmacocinétique de ces molécules :

Les anti-TNF sont des molécules de grande taille hydrophiles. Etant donné leur grand poids moléculaire et leur solubilité, ils sont très mal absorbés, de plus leur fonction est assurée par leur structure qui va être altérée par les enzymes digestives. Ceci conditionne leur administration par voie injectable sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse.

Pour les mêmes raisons, ils vont mal se diffuser dans les tissus et vont rester dans le compartiment sanguin avec un faible volume de distribution.

Leur hydrosolubilité fait qu'ils ne vont pas être métabolisés par voie hépatique et ne seront pas éliminés par voie rénale de par leur grande taille. Ils ne sont pas éliminés par les mêmes voies que les médicaments dits classiques et sont essentiellement dégradés par des mécanismes de captation lysosomale.

Ceci explique aussi l'absence d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique entre les anticorps monoclonaux et d'autres médicaments.

Leur demi-vie est donc élevée avec un nombre d'administration faible, de toutes les deux semaines ou une fois par mois (l'étanercept étant une exception nécessitant une injection tous les 3 jours soit une à deux fois par semaine).

Les effets indésirables les plus connus, communs à beaucoup d'anticorps monoclonaux disponibles en officine, sont :

- La réactivation d'infections :

Leur mécanisme d'action entraine une immunosuppression avec des troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie) et augmente le risque infectieux : Ils augmentent fréquemment le risque d'infection respiratoire, de cystites et d'infections cutanées, plus rarement de tuberculose, de réactivation de l'hépatite B ou C.

- Des réactions locales aux sites d'injections :

L'injection de matériel étranger dans les tissus et l'irritation des tissus par le processus d'injection peuvent produire une réaction inflammatoire. La réaction locale est donc un phénomène courant en biothérapie. Les réactions locales observées sont habituellement une induration, de la douleur ou une sensibilité, une rougeur (érythème) et de la chaleur au point d'injection. Des nodules sous-cutanés sont parfois observés durant quelques semaines ou parfois quelques mois, la maîtrise de la technique d'injection SC et l'utilisation de l'aiguille permettront de limiter ce genre de réactions. La rotation du site d'injection est un autre moyen de prévenir ce type de complication. Elles ne posent pas l'indication à une suspension du traitement et encore moins à son arrêt.

- Des risques d'allergie ou de signes cutanés sont aussi possibles :

Les réactions cutanées peuvent être aigues : dans les 24 h (prurit, flush, urticaire) ; ou retardées (peuvent se manifester dans les 3 à 14 jours). Le risque aigue d'allergie le plus grave est le choc anaphylactique, ce dernier constitue une urgence vitale et doit donner lieu, en cas de survenue, à un arrêt de prise et à une réévaluation de la molécule utilisée.

- Des affections pulmonaires sont également un risque relevé dans le RCP de beaucoup d'entre eux même :

Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle ont été décrits sous anti-TNF, avec une mortalité élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients âgés, tabagiques ou lors de pneumopathies préexistantes. En cas de survenue de ce type de complication, il convient de stopper la thérapie et de discuter de l'introduction d'une corticothérapie associée ou non à un autre immunosuppresseur.

- Des troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées…

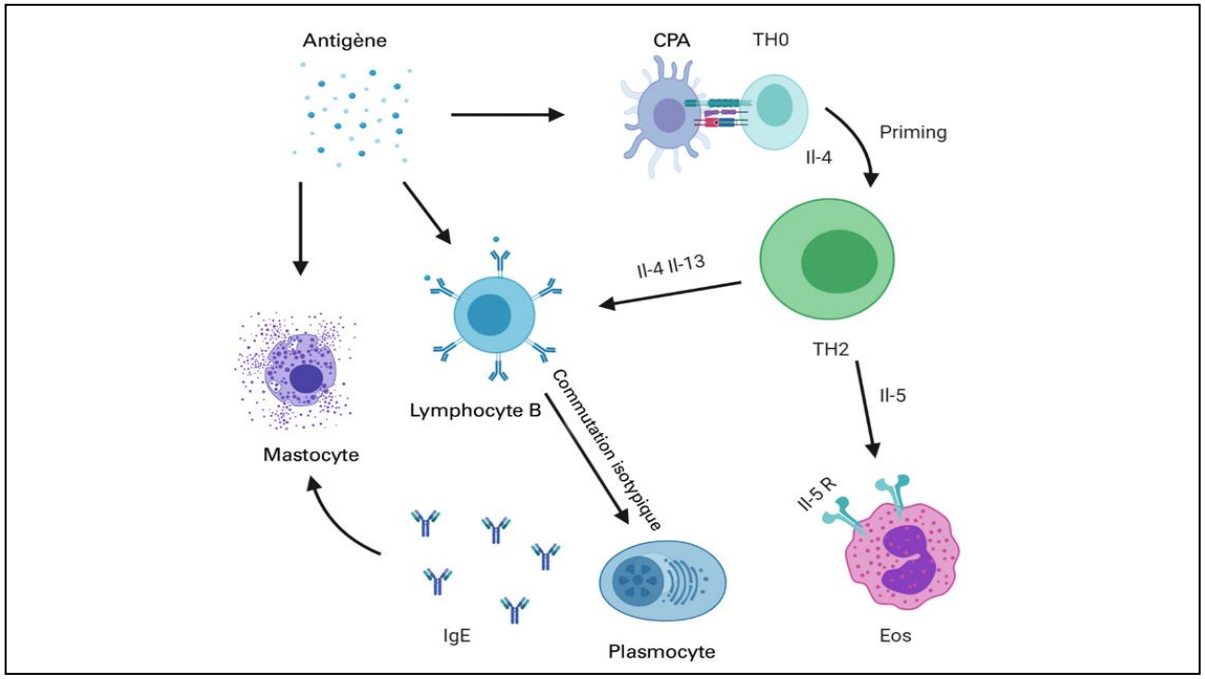
Enfin, il est à noter que les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement en raison du risque de survenue d'infection. L'association d'un anti-TNFalpha à l'anakinra, l'abatacept et au canakinumab est également déconseillée. Une surveillance peut être nécessaire, en effet, leur utilisation requiert un dépistage de la tuberculose, avant et pendant la durée du traitement.

- ***Les antiasthmatiques***

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique due à une inflammation des bronches. Cette pathologie se manifeste par des crises, caractérisées par des moments de gêne respiratoire (essoufflement), de respiration sifflante, de toux sèche ou de sensation d'oppression dans la poitrine. Chaque crise pouvant durer de quelques minutes à plusieurs heures.[8]

Cette pathologie est issue d'une réaction d'hypersensibilité de type I médiée par les IgE. La théorie hygiéniste repose sur un déséquilibre entre réponse th1 et Th2. La réponse th1 correspond à une activité immunitaire déclenchée par la reconnaissance d'un antigène orientant vers la production d'IgM et d'IgG.

L'asthme est une pathologie multifactorielle mais faisant intervenir des éléments allergiques avec une surproduction de cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) dans les voies aériennes avec une surproduction d'IgE par les polynucléaires éosinophiles.



<u>Figure 7</u> : Réponse immunitaire TH2. L'antigène est phagocyté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA circulent dans les ganglions lymphatiques locaux, où elles induisent des lymphocytes T CD4 et auxiliaires non différenciés (TH0) en lymphocytes TH2. La libération des cytokines interleukines (IL-) 4, IL-5 et IL-13 génère un milieu inflammatoire TH2 et entraîne la commutation isotypique des lymphocytes B spécifiques en plasmocytes producteurs d'IgE ainsi que le recrutement de granulocytes éosinophiles (Eos). Des anticorps IgE spécifiques se lient au récepteur FcεR1 présent sur les mastocytes. Lorsque les anticorps IgE liés au niveau des mastocytes sont réticulés avec l'antigène spécifique, cela entraîne une libération ciblée de médiateurs mastocytaires.

Le traitement de l'asthme repose sur l'éviction des facteurs déclenchant des crises (les allergènes notamment) et sur des traitements médicamenteux.

Des agonistes béta-2 adrénergiques, des corticoïdes et anti-leucotriènes. Dans le cas où ces traitements ne sont pas suffisants par association il existe des anticorps monoclonaux afin de traiter ces asthmes sévères réfractaires.

- **Benralizumab**

Commercialisé sous le nom de Fasenra® par le laboratoire AstraZeneca.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs à l'interleukine 5. Il est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé par des corticoïdes inhalés à forte dose associé à des béta-agonistes de longue durée d'action. [9]

- **Mépolizumab**

Il est commercialisé sous le nom de Nucala® par le laboratoire GlaxoSmithKline.

C'est un anticorps monoclonal humanisé (IgG_1, kappa) dirigé contre l'interleukine 5 ce qui bloque la croissance, la différenciation et le recrutement des éosinophiles. Il est indiqué aussi dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles.[10]

- **Omalizumab**

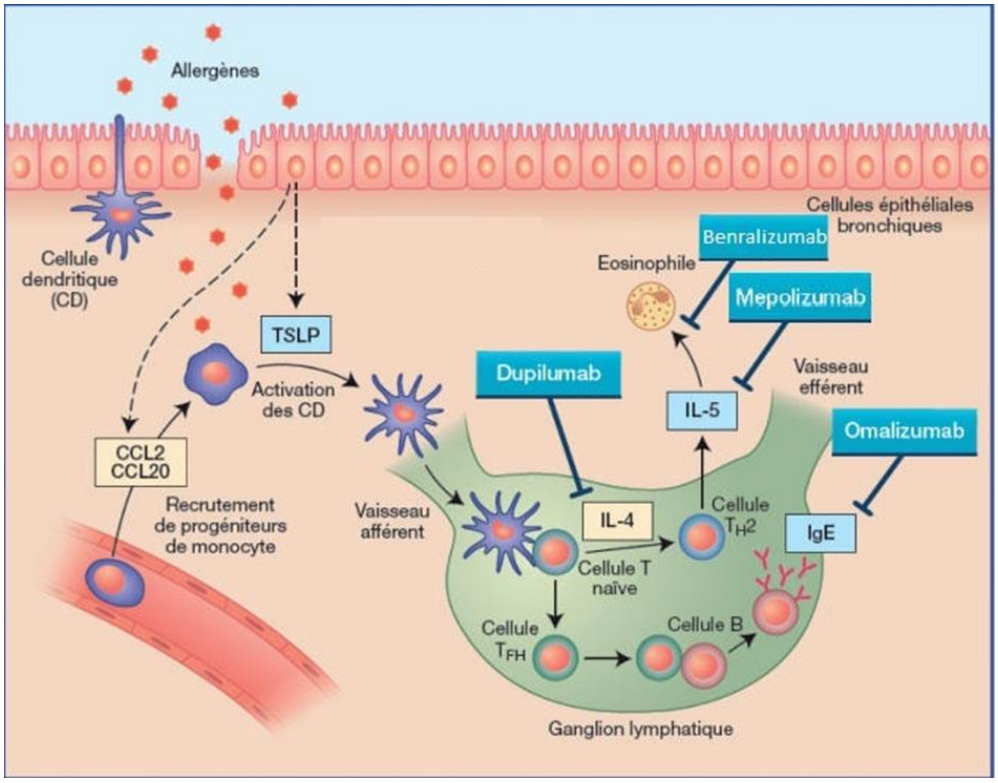
L'omalizumab est commercialisé sous le nom de Xolair® par le laboratoire Novartis.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, kappa et qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E humaines. [11]

Il est indiqué dans l'asthme allergique chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans. Il n'est indiqué que dans des asthmes dont la dépendance aux IgE est avérée. Il est aussi indiqué dans la polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte non contrôlé par les corticoïdes intra-nasaux.

Ces trois anticorps ont pour conséquence de bloquer les mécanismes à l'origine de l'asthme à éosinophiles (Figure 8).

Les précautions d'emploi de ces trois anticorps sont les mêmes à savoir que les éosinophiles sont impliqués dans l'immunité dirigé contre certains parasites, les helminthes. Ainsi ces anticorps sont contre-indiqués en cas d'infection à helminthes non traitée.



<u>Figure 8</u> : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux dans la pathogénie de l'asthme

- ***Les anti-VEGF***

Les anticorps anti-VEGF (Vascular endothelium growth factor ou facteur de croissance endothélial vasculaire) sont actuellement deux à être commercialisés sur le marché avec l'aflibercept et le ranibizumab.

- **Aflibercept**

L'aflibercept est un récepteur soluble au VEGF aussi connu sous le nom de VEGF Trap signifiant piège au VEGF. Il consiste en la fusion du domaine extracellulaire des récepteurs au VEGF humain et de la fraction constante d'un anticorps IgG_1 humain.

Il est commercialisé sous le nom de Zaltrap® par le laboratoire Sanofi-Aventis.

Il est indiqué en association avec des chimiothérapies (irinotécan/5-Fu/acide folinique selon le protocole FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

- **Ranibizumab**

Le Ranibizumab est commercialisé sous le nom de Lucentis® par le laboratoire Novartis.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A.

Il est indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) pour les formes néovasculaires, le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, la rétinopathie diabétique proliférante et la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne.[12]

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays développés devant le glaucome et la rétinopathie diabétique.

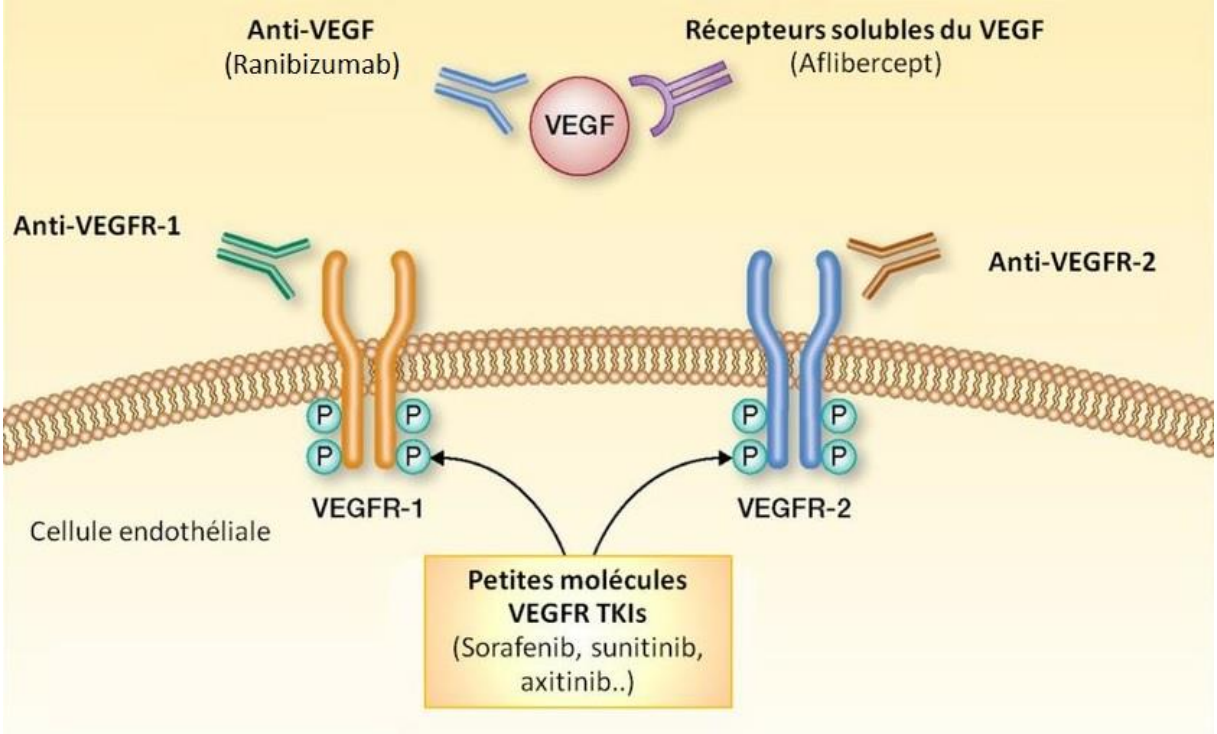
Cette maladie va entrainer petit à petit une altération des cellules visuelles : les cônes et les bâtonnets. Cette altération de la vision commencera par la vision centrale.

On verra apparaitre alors des plages d'atrophie dans la forme sèche, ou l'apparition de néovaisseaux choroïdiens dans la forme « humide » ou exsudative.

La forme atrophique ne se traite pas, alors que la forme exsudative peut se traiter (notamment par LUCENTIS®).

En aval de l'intervention de différents facteurs (environnementaux et génétiques), d'autres molécules interviennent dans la physiopathologie de la DMLA. La forme exsudative de la DMLA fait intervenir une néovascularisation choroïdienne. Celle-ci est due en grande partie au VEGF qui est le principal régulateur de l'angiogenèse. Dans la DMLA exsudative, le VEGF A est surexprimé, entrainant l'apparition de néovaisseaux et la perte d'acuité visuelle.

Les différents sites d'action possibles et les anticorps correspondants sont décrits dans la figure 9 présentant les anti-VEGF disponibles à l'officine.



<u>Figure 9</u> : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux anti-VEGF

- ***Les anti-IL$_1$***

L'interleukine 1 est une cytokine pro-inflammatoire (comme l'interleukine-6 ainsi que le TNF-α). Elle est impliquée dans la physiopathologie de plusieurs maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde par exemple. Les effets biologiques de l'IL-$_1$ sont d'induire de la fièvre, une hypotension, une leucopénie et la production de protéines de l'inflammation par le foie avec l'IL-6, du fibrinogène et divers facteurs de la coagulation. Il a une action pléiotrope et agit sur de nombreux récepteurs membranaires et de nombreux gènes.

Pour bloquer son action, deux stratégies sont appliquées par les biothérapies disponibles à l'officine illustrées par la figure 10. Il y a la possibilité d'utiliser un anticorps ciblé directement contre l'IL-$_1$, stratégie appliquée par le canakinumab ou d'utiliser un récepteur recombinant à l'IL-$_1$ qui se liera à l'IL-$_{10}$ et empêchera son action, méthode employée par l'anakinra.

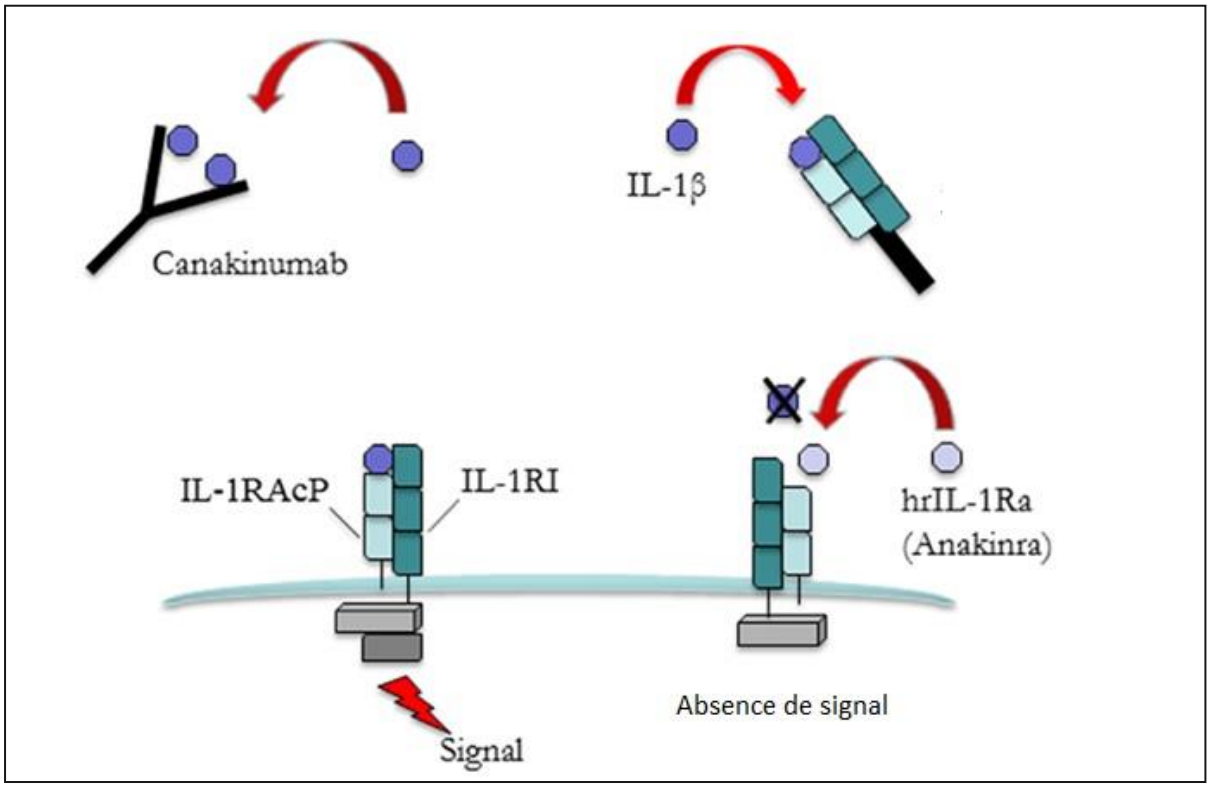


Figure 10 : Différents sites d'action d'une sélection d'anticorps monoclonaux anti-Il1

- **Anakinra**

Commercialisé sous le nom de kineret®, l'anakinra est une protéine de fusion entre le récepteur à l'IL-1 et le fragment commun d'une IgG_1. Son effet biologique est d'être un antagoniste de l'IL-1, se liant à lui de manière irréversible et l'empêchant d'activer les récepteurs membranaires de l'IL-1.[13]

L'Anakinra est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate, dans le syndrome de fièvre périodique, la fièvre méditerranéenne familiale et la maladie de Still.

Il est à noter que l'anakinra a connu une extension d'indication et est maintenant indiqué dans la maladie à coronavirus 19 (Covid-19).

- **Canakinumab**

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG_1/kappa dirigé contre l'IL-1béta. Il se lie avec haute affinité à l'IL-1b humaine en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL.

Ces deux protéines vont avoir pour effet de bloquer l'activation génique induite par l'IL_1 et la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires.

Il est commercialisé sous le nom d'Ilaris® par le laboratoire Novartis®.

La canakinumab est indiqué dans les syndromes des fièvres périodiques, la maladie de Still, la fièvre méditerranéenne familiale et l'arthrite goutteuse.

- ***Les anti-IL$_{17}$***

- **Ixékizumab**

L'Ixékizumab est commercialisé sous le nom de Taltz®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG$_4$ qui se lie spécifiquement avec une affinité élevée à l'interleukine 17A. Il bloque son action aboutissant à des effets anti-inflammatoires.
Il est indiqué dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. [14]

- **Sécukinumab**

Cet anticorps est commercialisé sous le nom de Cosentyx®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1/kappa entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 17A humaine aboutissant aux mêmes effets que l'Ixékizumab.
Le sécukinumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans nécessitant un traitement systémique. [15]

- ***L'anti-IL$_4$ et anti-IL$_{13}$***

Le **dupilumab** est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Il est commercialisé sous le nom de Dupixent® par le laboratoire Sanofi-Aventis.

Il est indiqué dans la dermatite atopique chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans ainsi que dans l'asthme.

- ***Anti-IL$_{12}$ et anti-IL$_{23}$***

L'**ustékinumab** est un anticorps monoclonal IgG$_1$kappa entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux interleukines 12 et 13 humaines empêchant leur liaison à leur récepteur. Cela permet un effet anti-inflammatoire dans le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Il est commercialisé par le laboratoire Jansse-Cilag sous le nom de Stelara®.[16]

Il est indiqué dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

- ***<u>Anti-RANKL</u> : Le Dénosumab***

Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.

Il est commercialisé sous le nom de Prolia® par le laboratoire Amgen.[17]

L'ostéoporose est un trouble systémique qui se caractérise par une réduction de la masse osseuse et une détérioration de l'architecture du tissu osseux pouvant entrainer une fragilité osseuse et une augmentation du nombre de fracture. Cette maladie est due à un déséquilibre entre la résorption osseuse, provenant de l'action des ostéoclastes, et la formation osseuse assurée par les ostéoblastes.

Le système RANK/RANK-L/OPG est central dans la régulation de l'homéostasie osseuse. Le RANK est un récepteur situé sur les ostéoclastes est leurs précurseurs. Le RANK ligand est sécrété par les ostéoblastes, se fixe sur le RANK et provoque la différenciation, la prolifération et l'activation des ostéoclastes.

L'OPG (ostéoprogétérine) est un récepteur soluble sécrété par les ostéoblastes. Elle capte le RANK ligand et provoque une inhibition de l'interaction entre le RANK et le RANK ligand, et donc une inhibition des ostéoclastes. Les ostéoblastes ont donc un double rôle : ils activent les ostéoclastes via le RANK L et les inhibent via l'OPG. C'est ainsi que fonctionne le cycle du remodelage osseux. Différents facteurs agissent sur ce système RANK/RANK L. les stéroïdes sexuels, notamment les estrogènes, augmentent la sécrétion d'OPG par exemple. Tout déficit en ces hormones entrainera un déséquilibre de l'homéostasie osseuse en faveur des ostéoclastes.

L'ostéoporose intervient en premier lieu chez la femme ménopausée. La ménopause un déficit en hormones sexuelles, comme l'estrogène. Ce déficit entraine une baisse de production d'OPG et donc une moins bonne inhibition de RANK-L. RANK-L se fixera d'autant plus au RANK et l'action des ostéoclaste supplantera celle des ostéoblastes et à terme , entrainera une augmentation de la résorption osseuse. En parallèle, le vieillissement entraine une carence en vitamine D, qui entraine elle-même une augmentation du taux de PTH (parathormone). Cette dernière stimule les ostéoclastes et augmente la résorption osseuse.

Le **dénosumab** est un anticorps monoclonal IgG2 humain qui cible et se lie de façon spécifique au RANK-L avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. De ce fait l'activité des ostéoclastes est inhibée diminuant la résorption osseuse.

- ***Anti-Blys***

Le **bélimumab** est un anticorps monoclonal humain de type IgG_1lambda spécifique de la protéine Blys. Le bélimumab bloque cette protéine l'empêchant de se lier à son récepteur inhibant ainsi la survie des lymphocytes B.

Il est commercialisé sous le nom de Benlysta® par le laboratoire GlaxoSmithKlyne.

Il est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique ainsi que dans la glomérulonéphrite lupique active.

ii. Les antagonistes (de récepteur ou d'anticorps membranaire)

- ***Anti-PCSK9***

Le gène PCSK9 est impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale. Il code pour une enzyme, la pro protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Au niveau du foie, cette enzyme se fixe aux récepteurs du LDL-cholestérol et induit leur dégradation. Ce phénomène diminue le captage et la dégradation du LDL-cholestérol entrainant ainsi une augmentation des taux sanguins de LDL-cholestérol.
Des anticorps monoclonaux ciblant PCSK9 ont donc été développé.

- **Alirocumab**

L'alirocumab est un anticorps monoclonal IgG_1 entièrement humain dirigé contre la protéine PCSK9. Le PCSK9 se lie aux récepteurs au LDL-c et entraine leur dégradation, en bloquant leur activité, plus de récepteurs sont disponibles afin de se lier aux LDL-c augmentant leur dégradation. Cela aboutie à une diminution de la concentration sanguine en LDL-c.

Il est commercialisé sous le nom de Praluent® par le laboratoire Sanofi-Aventis.[18]

Cet anticorps est indiqué dans l'hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ainsi que dans la maladie cardiovasculaire athérosclérose établie.

- **Evolocumab**

L'évolocumab partage le même mode d'action que l'alirocumab. Il est commercialisé sous le nom de Repatha® par le laboratoire Amgen.[19]
L'évolocumab est indiqué dans l'hypercholestérolémie et la dyslipidémie mixte ainsi que dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

- ***Anti-CD28***

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxine humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié la fraction constante d'une IgG_1.
Cette protéine de fusion bloque un signal de co-activation des lymphocytes T aboutissant à un effet immunosuppresseur.
Il est commercialisé sous le nom d'Orencia® par le laboratoire Bristol-Myers Squibb.
Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique ainsi que l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

- ***Anti-IL_6***

L'interleukine 6 est une interleukine pro-inflammatoire au même titre que l'interleukine 1 et sa sécrétion est induite par l'IL-1 elle-même. Ubiquitaire, elle est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages les cellules endothéliales ainsi que les cellules tumorales. Elle induit la production de protéines de l'inflammation aigüe par le foie telle que la CRP, le fibrinogène etc.
Les $IL-_1$ et les $IL-_6$ sont similaires, de par leur mode d'action ainsi que les pathologies dans lesquelles elles jouent un rôle. De ce fait, la similitude des indications des anti-IL_1 et des anti-$IL-_6$ n'est pas étonnante.

Commercialisé sous le nom RoActemra®, **le tocilizumab** est anticorps monoclonal immunisé ciblant le système immunitaire. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs à l'interleukine 6.

Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, dans l'arthrite juvénile idiopathique ainsi que dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

iii. Les cytolytiques

Les anticorps monoclonaux peuvent avoir un effet agoniste ou antagoniste mais peuvent aussi avoir un effet cytolytique. Contrairement à ces derniers, leur action n'est pas uniquement liée à leur partie variable et leur reconnaissance d'un antigène spécifique. Leur action est obtenue par le recrutement via leur partie constante d'effecteurs immunitaires.[20]

C'est-à-dire que ces anticorps vont se lier à leur antigène et entrainer un recrutement soit de la fraction C1q du complément qui va entraîner une lyse cellulaire dépendante du complément (Complement Dependant Cytotoxicity ou CDC) ou des cellules du système immunitaire responsables de cytotoxicité telles que les lymphocytes NK (Natural Killer) ou des macrophages entrainant une lyse dépendante des anticorps ACDC (antibody cellular dependant cytotoxicity).

Le mécanisme d'action complet de ces anticorps n'est pas encore totalement connu mais le fait qu'il sollicite l'intervention du système immunitaire du patient induit une réponse variable d'une personne à l'autre pour des raisons génétiques, physiologiques et pathologiques.

On trouve dans cette catégorie des anticorps comme le Rituximab, anti-CD20 utilisé dans le myélome, le cetuximab anti-EGFR ou le trastuzumab (anti-HER_2).

Pour le moment aucun anticorps appartenant à cette catégorie n'est disponible à l'officine.

3. APPROCHE OFFICINALE DES BIOTHERAPIES

3.1. Leur essor économique

Les biomédicaments apparaissent au début des années 80 avec le développement des biotechnologies et de l'ADN recombinant. Les projections initiales montraient une croissance exponentielle du nombre de biomédicaments disponibles sur le marché passant de 15 en 1994 à 40 en 1999 puis 90 en 2004. Cette évolution est présentée dans la figure 11 qui dévoile le nombre théorique d'anticorps par année et la courbe de progresion estimée.

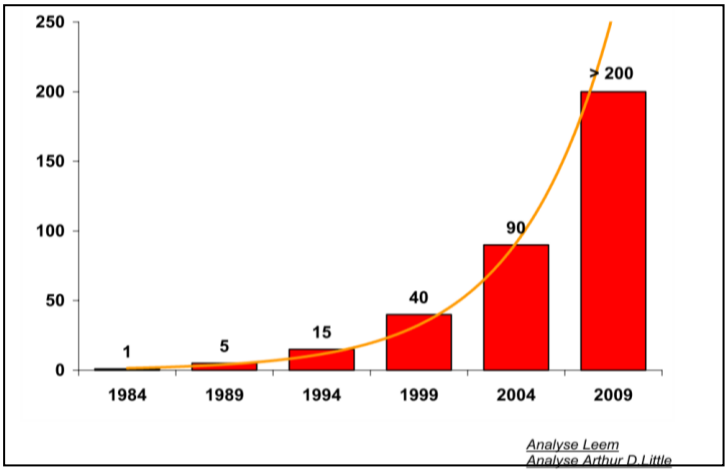


Figure 11 : Evolution théorique du nombre de biothérapies commercialisées en fonction du temps

Cependant la réalité fut autre, si entre 1984 et 2004 le nombre de biomédicaments disponibles en France fut proche de ceux de la modélisation, à partir de 2008 on observe une croissance plus lente comme on peut l'observer sur la figure 12.

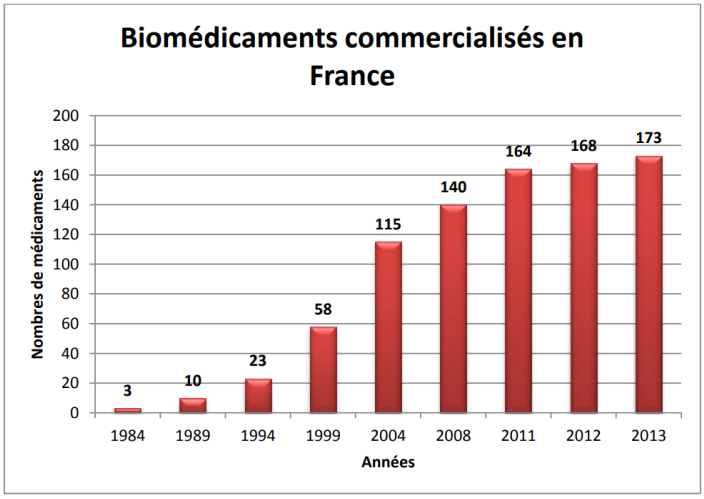


Figure 12 : Evolution du nombre de biothérapies commercialisées en France au cours du temps [21]

3.2. Leur approvisionnement

Le système d'approvisionnement des pharmacies en médicaments fait intervenir les grossistes-répartiteurs. Ils assurent l'essentiel de l'approvisionnement des pharmacies d'officine (ainsi que d'une partie des médicaments disponibles à l'hôpital). Ils constituent l'interface entre plus de 320 laboratoires fabricants et plus de 20 000 officines, ils possèdent en moyenne 20 000 références contre 3000 pour les officines.

Leur activité est soumise à une réglementation stricte. Un arrêté du 3 Octobre 1962 impose à tout grossiste-répartiteur, de déclarer son secteur d'activité aux pouvoirs publics, de fournir tout médicament à tout pharmacien du secteur déclaré dans les 24h et de disposer en permanence d'un stock correspondant à un mois de vente et comportant au moins 2/3 des spécialités commercialisables.

Cependant les biothérapies ont la particularité d'être des médicaments onéreux, délivrées à un nombre restreint de patients, elles s'adressent à des maladies plus lourdes et dans des stades plus ou moins avancés avec des conditions de stockage spécifique (obligation d'être conservés à des températures comprises entre 2 et 8°C).

Ces différentes contraintes additionnées au fait que les grossistes n'ont pas l'obligation de détenir l'ensemble des médicaments font qu'il est nécessaire de commander les biothérapies directement auprès des laboratoires fabricants. Au quotidien cela implique l'impossibilité d'être livré sous 24h et la nécessité d'anticiper les commandes selon les besoins des patients tout en évitant le nomadisme médical, c'est-à-dire qu'un patient change de pharmacie de façon trop répétée.

3.3. Leur stockage

Les anticorps monoclonaux ne relèvent pas d'une réglementation spécifique quant à leur stockage au sein de la pharmacie. Ils suivent les mêmes règles de traçabilité en termes de lots et de stock.

Ce à quoi il est nécessaire de faire attention est leur condition de stockage, en effet les anticorps monoclonaux sont sensibles à la chaleur et doivent être conservés à une température comprise entre 2°C et 8°C. Cela impose aux pharmaciens de respecter la chaîne du froid.

3.4. Dispensation et facturation

A) Place des biothérapies dans le protocole de soin

La mise en place d'un traitement par biothérapie est issue de la collaboration de nombreux professionnels de santé exerçant dans des structures différentes.

Le suivi initial de la pathologie est réalisé par le médecin de ville avec un accompagnement du pharmacien d'officine et lorsqu'il ou elle est présente, d'un infirmier ou d'une infirmière libérale en plus d'un potentiel spécialiste exerçant en libéral.

La prescription est en générale hospitalière à la suite de la rencontre d'un spécialiste exerçant en à l'hôpital.

Le schéma suivant (figure 13) représente le parcours de soin d'un patient traité par anticorps monoclonal :

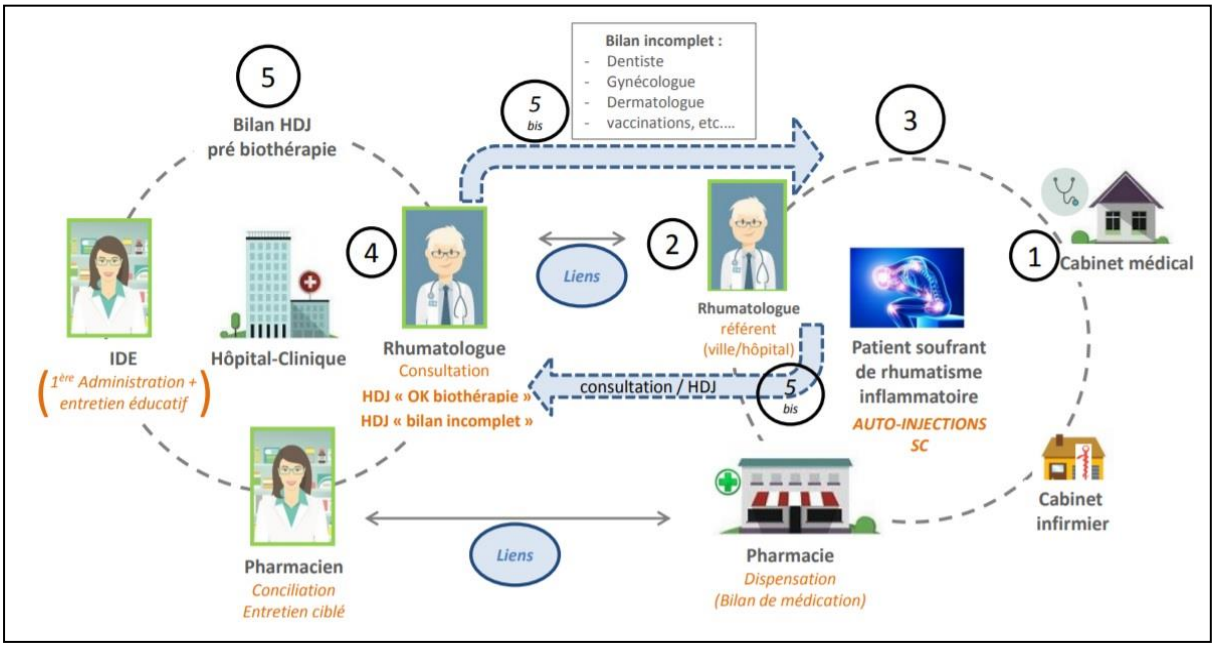


Figure 13 : Schéma représentant un parcours de soin lié aux biothérapies

Ainsi le parcours de soin aboutissant à la mise en place d'une biothérapie est le suivant :

1- Le patient est diagnostiqué et suivi en ville par son médecin traitant qui suite au diagnostic adresse le patient à un spécialiste (ici un rhumatologue en prenant l'exemple des anti-TNFα)
2- Le rhumatologue confirme le diagnostic et réalise le bilan, le suivi en coopération avec le médecin traitant
3- Le tandem spécialiste-généraliste suit le patient avec l'intervention du pharmacien lors des délivrances du traitement qui est initialement sans biothérapie
4- Une évolution de la pathologie ou l'incapacité de traiter le patient avec les traitements initiaux amènent à l'instauration d'un traitement par biothérapie suite à l'avis du rhumatologue, la mise en place se réalisant à l'hôpital.
5- Le bilan nécessaire à la mise en place d'une biothérapie est réalisé et la première administration du médicament est réalisée à l'hôpital avant de renvoyer le patient à domicile avec le trio Spécialiste-Généraliste-Pharmacien.

B) La règlementation

Les biothérapies relèvent du contexte réglementaire des médicaments de thérapie innovante. Leur prescription est limitée aux prescripteurs spécialistes du domaine de l'affection concernée, de plus leur prescription est parfois soumise à une prescription initiale hospitalière.

Concernant les biothérapies relevant des médicaments d'exception, leur prescription est possible via une ordonnance classique ou via une ordonnance d'exception cependant leur remboursement est conditionné à l'utilisation d'une ordonnance d'exception.

Les médicaments d'exception sont des médicaments couteux et dont leurs indications sont précises. Le prescripteur s'engage à ne respecter que les indications mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique (FIT) ce qui explique pourquoi le remboursement est conditionné à l'utilisation d'une ordonnance d'exception.

La FIT est élaborée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et précise les, indications thérapeutiques prises en charges, les conditions de prescription et de délivrance, les modalités

de délivrance, la stratégie thérapeutique, le niveau de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu ainsi que le prix et les remboursements.

Les ordonnances de médicament d'exception se présentent avec 4 volets (c'est-à-dire une copie en 4 exemplaires), sur ces quatre volets :

- Le premier volet est à conserver par l'assuré
- Les volets 2 et 3 doivent être transmis à l'assurance maladie avec la feuille de soin
- Le volet 4 est à conserver par la pharmacie

En plus de relever de la catégorie des médicaments d'exception, les biothérapies relèvent aussi pour la plupart des médicaments à prescriptions restreintes. Les médicaments à prescriptions restreintes sont classés dans 5 catégories :

- Médicament réservé à usage hospitalier
- Médicament à prescription hospitalière
- Médicament à prescription initiale hospitalière
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Si une biothérapie appartient à une classe de médicament à prescriptions restreintes, ses biosimilaires appartiennent aux mêmes classes.

C) Les biosimilaires

Le concept des biosimilaires et la règlementation qui les encadre sont arrivés via la directive européenne de 2001 et par l'article 6 de la directive européenne de 2004[20]. Les premières autorisations de mise sur le marché (AMM) au niveau européen sont arrivées en 2006 pour l'hormone de croissance (somatotropine) représenté par les spécialités Omnitrope® et Valtropin®, biosimilaires des princeps Genotonorm® et Humatrope®. A la fin de l'année 2019 environ 60 AMM pour des biosimilaires avaient été données concernant des facteurs de croissances ainsi que plusieurs anticorps monoclonaux dont le dernier arrivé est le biosimilaire du bévacizumab (Avastin®) avec le Zirabev®[22].

Les biosimilaires sont des copies de médicaments biologiques ou biothérapies. Les médicaments biosimilaires doivent démontrer leur bioéquivalence en termes

pharmacocinétiques au même titre que les médicaments génériques mais doivent aussi démontrer une équivalence thérapeutique dans au moins une indication thérapeutique (ce qui représente une contrainte supplémentaire par rapport aux médicaments génériques). Cette contrainte est justifiée par le mode de production différent des médicaments biologiques par rapport aux principes actifs obtenus par synthèse chimique ou extraction. Ce mode de production par biotechnologie fait qu'il existe une variabilité d'un lot à l'autre de médicaments concernant la structure de la substance active induisant une variabilité entre biosimilaire et princeps supérieure à celle que l'on peut observer entre un médicament classique et son générique.

Un biosimilaire a la même forme pharmaceutique que son princeps correspondant et sa composition qualitative et quantitative en substance active est similaire à celle du princeps qu'il reproduit.

D'un point de vue économique, les biosimilaires représentent de la même manière que les médicaments génériques un moyen d'augmenter l'efficience du système de santé en soignant aussi efficacement avec un coup financier diminué[23]. En effet, les médicaments biologiques représentent un montant de 7 milliards d'euros remboursés par l'assurance maladie en 2019 dont 777 millions pour les biosimilaires[24]. Les biosimilaires pouvant être à l'origine selon le CEPS (Comité Economique des produits de Santé) de 1,2 milliards d'euros d'économie[25].

D'un point de vue règlementaire : Initialement, le projet de loi de financement de la sécurité sociale permettait un droit de substitution au pharmacien entre un médicament biologique et son biosimilaire mais en l'absence de décret d'application, ce droit n'était pas applicable.

En 2020, le projet de loi de financement de la sécurité sociale supprime la possibilité de substituer un médicament biologique par son biosimilaire[26]

Ainsi la possibilité d'interchanger une biothérapie par un de ses biosimilaires est donnée au seul prescripteur.

La seule situation qui permet au pharmacien de décider d'utiliser le médicament de référence ou son biosimilaire est celle où la prescription ne mentionne que la DCI de la molécule sans précisions supplémentaires sur sa forme ou le laboratoire fabricant.

Prescription

Les règles de prescription des biosimilaire sont les mêmes que pour tout médicament biologique et sont donc communes au médicament biologique de référence. Ainsi, seul un médecin autorisé à prescrire le médicament de référence peut prescrire un biosimilaire.

La prescription d'un biosimilaire ne peut donc pas se faire uniquement en DCI mais doit être suivie d'un nom de marque.[27]

Le médecin peut selon l'AMM et en accord avec le patient changer une biothérapie par un de ses biosimilaires, selon l'ANSM elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement, être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Il faut respecter le fait d'informer le patient et avoir son accord, assurer une surveillance clinique appropriée au cours du traitement et assurer une traçabilité des produits concernés.[28]

Place du pharmacien

Le médicament biosimilaire possède des ressemblances avec un médicament générique, il s'agit d'un médicament possédant des propriétés pharmacologiques similaires, la substance active est la même, les indications sont les mêmes et il est possible d'échanger l'un par l'autre. Cependant un médicament biosimilaire n'est pas un générique. Les matières premières utilisées, les procédés de production et les procédures d'autorisation de mise sur le marché ne sont pas les mêmes. De plus les réactions biologiques aboutissent à des produits qui nécessitent un contrôle plus important que pour les génériques pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence.

La substitution par le pharmacien d'une biothérapie par un biosimilaire n'est pour l'instant pas possible. Cette possibilité a été intégrée à la loi de financement de la sécurité sociale de 2014 dans le cadre d'une initiation mais n'est jamais entrée en application. Elle fut supprimée dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2020. Cependant dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale de 2021 réintègre cette possibilité.

Si elle entre en application, la substitution d'un médicament biologique par un biosimilaire serait possible uniquement lors de l'initiation d'un traitement et en accord avec la liste médicaments biologiques similaires visible en annexe.

Biosimilaire en pratique

Etant donné les conditions de prescription et de mise en place des biosimilaires, les patients traités par biosimilaires le sont à l'initiative du spécialiste auteur de la prescription initiale de la biothérapie. Ces changements ont été faits sans conséquences pour les patients d'un point de vue clinique et biologique. Les biosimilaires ayant une présentation différente (matériel d'injection non identique) seule une diminution de la douleur à l'injection fut rapportée comme différence entre l'Amgevita et l'Humira.

Les différents biosimilaires disponibles sur le marché sont présentés dans le tableau suivant.

Substance active	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires
Adalimumab	HUMIRA®	AMGEVITA® HULIO® HYRIMOZ® IDACIO® IMRALDI®
Bevacizumab	AVASTIN®	AYBINTIO® MVASI® ZIRABEV® ALYMSYS® OYAVAS®
Etanercept	ENBREL®	BENEPALI® ERELZI® NEPEXTO®
Infliximab	REMICADE®	FLIXABI® INFLECTRA® REMSIMA®
Rituximab	MABTHERA®	RIXATHON® RUXIENCE® TRUXIMA®
Trastuzumab	HERCEPTIN®	HERZUMA® KANJINTI® OGIVRI® ONTRUZANT® TRAZIMERA® ZERCEPAC®

Tableau 3 : Liste des médicaments biosimilaires aux anticorps monoclonaux (2022)

3.5. Gestion des interactions et contre-indications

Comme nous avons pu le voir dans la présentation des biothérapies, les caractéristiques physiques et chimiques des anticorps monoclonaux font qu'il n'existe que peu voire pas d'interactions d'ordre pharmacocinétique entre ces biothérapies et d'autres médicaments puisque les anticorps monoclonaux n'interfèrent pas avec les systèmes de métabolisation.

Les interactions possibles sont des additions de toxicité comme par exemple l'addition d'immunosuppresseur et d'anti-TNFα qui vont majorer l'immunosuppression ce qui est l'effet rechercher dans les pathologies auto-immunes concernées par les anti-TNFα.

De même, les anti-TNF α peuvent entrainer une baisse de l'immunité, l'administration de vaccin vivants atténués est donc contre indiquée aux patients recevant ce type de traitement.

Enfin, principalement par manque d'étude réalisées, tous les anticorps monoclonaux disponibles en officine sont à éviter chez la femme enceinte ou allaitante.

3.6. Gestion des effets indésirables

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).

Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament.

Les effets indésirables peuvent être déclarés par les patients et les associations de patients et les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont la connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Ainsi tout effet indésirable doit être déclaré au centre de pharmacovigilance mais aussi au médecin traitant ainsi qu'au spécialiste à l'origine de la prescription. Cela donne ensuite lieu à une réévaluation du rapport bénéfice-risque du traitement.

Le traitement peut être maintenu en l'état si l'effet indésirable est attendu et non grave, dans le cas contraire une adaptation posologique peut être réalisée voire un arrêt du traitement et son remplacement par un autre anticorps lorsque cela est possible.

Les anticorps monoclonaux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables tous différents les uns des autres. Les principaux effets relevés sont :

- Les effets indésirables dits « généraux » : très fréquemment on peut voir survenir de la fièvre, de la fatigue, des frissons ainsi que des douleurs.
- Les affections de la peau et du tissu sous cutané : le plus fréquent (et quasi systématique) est la réaction au site d'injection dues aux traumatismes causés par l'entrée de la seringue ou du cathéter dans la veine lors de l'injection. Ces réactions englobent douleurs, gonflements, prurits, indurations et ecchymoses. Plus épisodiquement, des exanthèmes, des dermites allergiques, des éruptions cutanées (érythémateuses, maculaires, maculo-papuleuses), des hyperhidroses, un prurit ou de l'urticaire peuvent apparaitre.
- Les risques d'infections : En raison du pouvoir immunosuppresseur de certains anticorps monoclonaux ou de leur action sur l'immunité, il est fréquent de voir survenir des problèmes d'infection. Le pharmacien d'officine doit mettre le patient en garde contre toute montée de température et l'encourager à joindre son médecin rapidement. De plus, certaines maladies infectieuses doivent être dépistées avant la mise en place du traitement (comme la tuberculose avant la mise en route d'un traitement anti TNFα par exemple).
- Les troubles neurologiques : On peut noter l'apparition de vertiges, d'acouphènes, de sensations vertigineuses, de céphalée etc.
- Les troubles immunologiques : les réactions anaphylactiques graves sont rares. Ces réactions d'hypersensibilité sont graves mais ne surviennent pas avec tous les anticorps monoclonaux. Plus les anticorps sont d'origine humaine moins ils ont tendance à provoquer ce genre de réactions.

- Les troubles gastro-intestinaux : Parmi ceux-ci, on retrouve de fréquentes nausées, vomissements et diarrhées. Des douleurs abdominales et une constipation peuvent se faire ressentir. Tous les effets cités précédemment apparaissent à des fréquences relativement élevées et ne justifient pas l'arrêt du traitement.
- Les anticorps monoclonaux dont le mécanisme d'action fait intervenir les lignées hématologiques peuvent provoquer ce genre de troubles : des lymphopénies, anémies, leucopénies, neutropénies et thrombocytopénies ou bien des augmentations de leur nombre comme des leucocytoses, des thrombocytoses et des érythrocytoses. Dans les cas les plus graves, on peut voir survenir des pancytopénies, des leucémies, des anomalies morphologiques des globules blancs, des hémolyses, des troubles de la coagulation etc.
- Etc.

3.7. Les outils d'aide du pharmacien d'officine

La délivrance de ces produits relève de règles particulières, avec l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché régulièrement et l'évolution des conditions de délivrance et de prescription il est nécessaire pour les pharmaciens d'officine de pouvoir vérifier ces informations.

La première source d'information est le laboratoire produisant le médicament, leur mise sur le marché d'un nouvel anticorps est accompagnée de fiches récapitulatives rappelant les grandes règles de délivrance, leurs particularités ainsi que leur suivi.

Une deuxième source importante est disponible sur le site meddispar (pour médicaments à dispensations particulières), site lié à l'ordre des pharmaciens et créé en 2005 à l'occasion des premières sorties de médicaments de la réserve hospitalière.

L'observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques ou Omedit, hébergé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) suit les anticorps monoclonaux et est à l'origine de fiches d'informations et de documentation.

Enfin dans le but de détecter d'éventuelles interactions, il y a la banque d'information thériaque, plateforme gérée par le centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) qui a une fonction d'analyse d'ordonnances permettant de signaler des contre-indications ou des associations déconseillées.

4. SYNTHESE : retour d'une expérience bordelaise et perspectives des biothérapies à l'officine

PRESENTATION DE L'OFFICINE

L'officine ayant servie de point de départ à l'analyse concrète de la délivrance d'anticorps monoclonaux est située en centre-ville de métropole. Située dans une ville d'environ 250 000 habitants incluse dans une métropole réunissant 800 000 habitants.

Présente sur les boulevards principaux de Bordeaux en limite géographique entre la ville de Bordeaux et de Talence (42 171 habitants).

Avec un chiffre d'affaires d'environ 1,2 millions d'euros. Sa situation géographique l'amène proche de grands centres hospitaliers avec la présence du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux. La prescription des biothérapies étant subordonnée à une prescription par des spécialistes ainsi que parfois d'une prescription initiale hospitalière, la présence de ces centres permet de rencontrer plus facilement des biothérapies.

ANALYSE STATISTIQUE ECONOMIQUE

En France, 17 707 spécialités pharmaceutiques sont officiellement disponibles sur le marché tout circuit de distribution confondus.[26]

Sur ce nombre de spécialités, environ 10 000 sont disponibles à l'officine.

Une analyse du chiffre d'affaires montre que sur les plus de 10000 spécialités disponibles à l'officine, 300 représentent 50% du chiffre d'affaires. Parmi ces 300 médicaments figurent 6 biothérapies.

Les biothérapies appartenant à cette catégorie sont les biothérapies suivantes :

- Humira® → Adalimumab
- Amgevita® → Adalimumab
- Repatha® → Evolocumab
- Enbrel® → Etanercept
- Xolair® → Omalizumab
- Orencia® → Abatacept

Par ordre décroissant de revenus brut, on retrouve :

- Tout d'abord, l'Humira qui représente 30 ventes (réparties entre deux patients) en 2021 pour 17 949 euros de chiffre d'affaires et une marge brute de 1104,35 euros.
- Le Repatha est deuxième du classement : 7538,20 euros de chiffre d'affaires pour une marge brute de 431,32 euros avec de nouveau deux patients traités et 35 ventes annuelles, le traitement se déroule en deux injections mensuelles.
- L'Amgevita, biosimilaire de l'Humira est troisième avec deux patients traités pour 15 ventes et 77091,59 euros de chiffre d'affaires, ce qui représente une marge brute de 398,55 euros.
- L'Enbrel représente la quatrième vente la plus chère avec 11 ventes pour 6733,72 euros de chiffre d'affaires et 316,86 euros de marge brut pour un patient prenant ce traitement.
- Enfin, le Xolair est le dernier pour 11 ventes, 3628,20 euros de chiffre d'affaires et 219,31 euros de marge brut avec un seul patient traité par ce médicament.

PATIENTS RENCONTRES :

Au cours de la rédaction de ce travail, différents patients traités par biothérapies ont pu être rencontrés. La majorité d'entre eux étaient traités dans le cadre d 'une maladie inflammatoire chronique ce qui concorde avec le fait que la majorité des anticorps disponibles sur le marché le sont dans cette indication.

Les seuls patients non traités dans cette situation étaient deux patients traités dans le cadre d'une hypercholestérolémie et une patiente traitée dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Au total, le nombre de patient traité par anticorps monoclonaux dans la patientèle de la pharmacie Saint Genès est de 9. Sur ces neuf patients :

- 3 étaient traités par Humira®
- 2 étaient traités par Repatha®
- 2 étaient traités par Amgevita®
- 1 patient traité par Enbrel®
- 1 patient était traité par Xolair®

Ainsi plus de la moitié des patients étaient traités par adalimumab que ce soit sous sa forme de médicament de référence avec l'Humira® ou par son biosimilaire avec l'Amgevita®.

On retrouvait finalement 7 patients avaient un traitement ciblant le système immunitaire et deux le métabolisme du cholestérol.

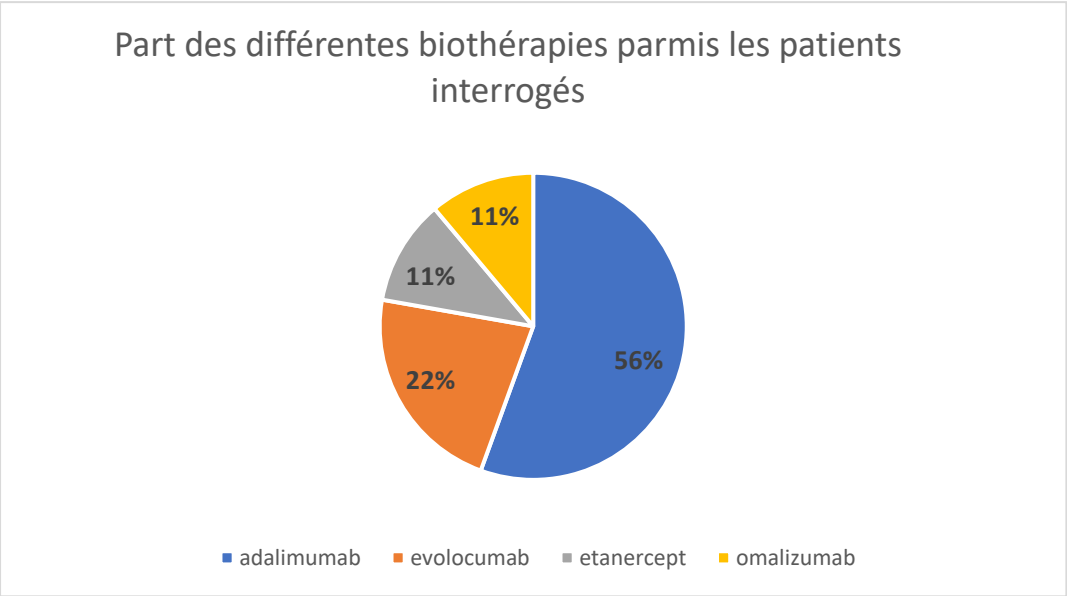


Figure 14 : Répartition des biothérapies parmi les patients interrogés [19]

EXEMPLE D'UN PARCOURS PATIENT :

M. K , 39 ans est un patient suivi à la pharmacie pour un traitement par Adalimumab (Amgevita®). Ce patient est traité dans le cadre d'une spondylarthrite ankylosante.

Le diagnostic a été posé en 2011 suite à des crises de douleurs dorsales aiguës. La prise en charge a respecté les recommandations de la Haute Autorité de Santé et a été fait par la mise en place de divers antiinflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène, naproxène).

Ce patient a pu suivre ce traitement durant deux ans mais la pathologie a progressé ce qui l'a amené être hospitalisé une première fois pour une crise (de nouveau des douleurs aiguës). Les traitements ont été maintenus avec changement de traitement pour passer sur du méthotrexate puis en 2014 une deuxième crise s'est produite avec hospitalisation.

C'est suite à cette nouvelle hospitalisation que le traitement par thérapie ciblée a été introduit et l'adalimumab lui a été prescrit sous la forme d'Humira®.

Le traitement par adalimumab a permis de supprimer les crises en étant utilisé seul (pas d'association au méthotrexate).

C'est en 2019 que M.K a connu un changement de son traitement pour passer à un biosimilaire de l'Humira® avec l'Amgevita®.

Ce changement a été motivé par le prescripteur initial hospitalier de l'Humira en expliquant ce qu'était un biosimilaire et que cela permettait de traiter le patient avec une meilleure efficience (c'est-à-dire avec la même efficacité mais avec un coup moindre pour la société). Le patient a donné son accord pour ce changement qui n'a pas eu d'incidence sur sa maladie (toujours une absence de crise). La seule différence relevée par le patient est la baisse des douleurs à l'injection avec l'Amgevita (l'Amgevita a en effet un diamètre d'aiguille inférieur à celui de l'Humira pour la forme stylo au moment où le changement de traitement a été réalisé).

Si le patient reconnait le bénéfice apporté par le traitement, la première critique relevée est le niveau de contrainte associé au traitement, une injection est nécessaire deux fois par mois et reste malgré tout douloureuse ? C'est pourquoi en 2022 en accord avec le prescripteur une fenêtre thérapeutique est réalisée. Le patient ne prend actuellement plus de traitement et seul un suivi clinique est réalisé afin de déceler un éventuel retour des crises.

RETOURS D'EXPERIENCE PATIENT :

Tous ont connu un parcours de soin conforme à la description générique qui en est faite, un suivi par leur médecin traitant, des symptômes qui ont amené à demander l'avis d'un spécialiste (praticien hospitalier), la mise en place du traitement à l'hôpital puis le fait d'aller le récupérer à l'officine.

Parmi ces patients, 80% ont reconnu un intérêt apporté par le traitement par biothérapie. Les patients n'ayant pas répondu par l'affirmative étant ceux traités dans le cadre d'une hypercholestérolémie.

Le premier effet indésirable décrit par l'utilisation de ce type de traitement est la douleur au point d'injection. Les problèmes ciblés étant liés à cette douleur et au fait que le traitement est contraignant de par son mode d'administration (injection) et la fréquence de ces injections (deux fois par mois de manière générale).

Le problème principal relevé par les patients en ce qui concerne les injections est leur douleur à l'administration, la fréquence des injections est citée comme problème associé. 3 patients ont eu des approches afin de régler ce problème soit en espaçant soit en supprimant certaines injections.

EN CE QUI CONCERNE L'OBSERVANCE :

Il a été demandé au patient d'estimer leur niveau d'observance, c'est-à-dire leur capacité à prendre correctement le traitement selon la prescription. Parmi les patients interrogés, 6 ont reconnu avoir déjà oublié une prise ou l'avoir décalée dans le temps. Le graphique suivant représente le niveau d'observance des patients, d'après leur jugement personnel.

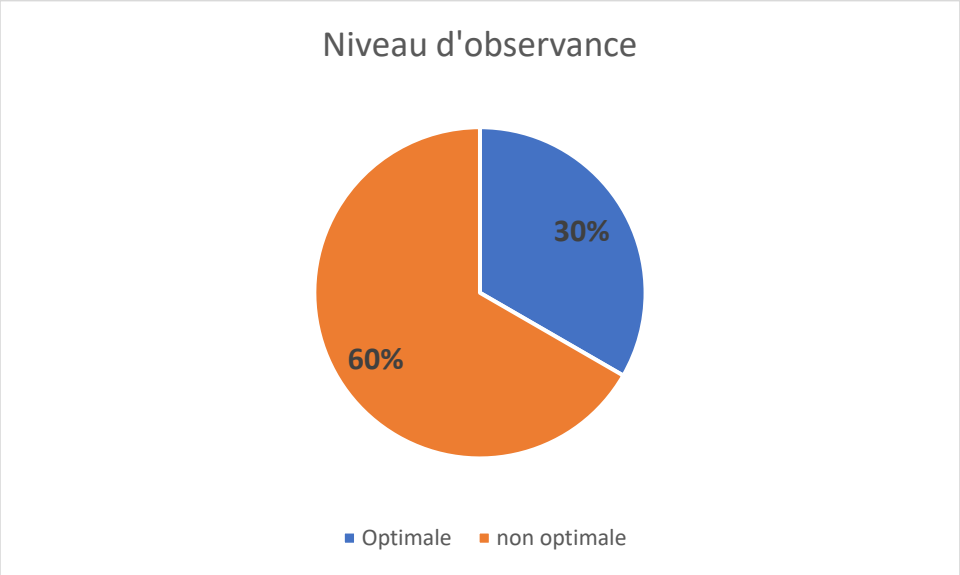


Figure 15 : Présentation des niveaux d'observance estimé des patients interrogés

DISCUSSIONS

Ces informations permettent de montrer que les patients traités par biothérapies ont les mêmes contraintes que des patients chroniques traités par médicaments « classiques » (issus de synthèse chimique conventionnelle) : traitements de longue durée, emploi du temps à respecter, examens médicaux réguliers… De plus, ces biothérapies ne permettant pas de traiter de manière curative et définitive une pathologie, ce qui est aussi un frein à leur développement.

Lors de leur arrivée sur le marché, le nombre de biothérapies différentes a augmenté rapidement avant de diminuer drastiquement. Ce phénomène peut être attribué à leur cout de développement amenant à un prix de vente élevé sans pour autant traiter les pathologies ciblées de manière définitive.

Le niveau de connaissance des patients est globalement satisfaisant, seul un patient traité par evolocumab a fait part d'un défaut d'informations sur le mécanisme d'action du traitement malgré une indication correctement définie. Le niveau de connaissance semble donc, en partie, lié à la durée de prise du traitement. En effet, l'evolocumab n'a obtenu son autorisation de mise sur le marché qu'en 2020, alors que les autres patients étaient traités depuis plusieurs années consécutives déjà.

Concernant l'exemple de parcours patient, il est conforme au parcours théorique : Les patients sont traités par biothérapies après avoir essayé plusieurs autres lignes thérapeutiques. En 2021, aucune biothérapie n'est recommandée en première intention.

Les principales contraintes rapportées sont liées au mode d'administration. Cependant aucune alternative ne peut pour l'instant être proposée, ce mode de prise étant dû à la nature protéique des biothérapies rendant toute prise per os impossible. Une option possible qui émerge, de la part de certains patients, est l'espacement des prises. En effet, une pathologie inflammatoire chronique traitée par biothérapie peut ne pas récidiver en espaçant les prises voire en établissant des fenêtres thérapeutiques, ces fenêtres permettent de diminuer les effets indésirables potentiels et de simplifier le quotidien des patients.

En ce qui concerne l'observance, 73% des patients reconnaissent avoir eu une observance non optimale (c'est-à-dire qu'au moins une prise par an a pu être oubliée ou décalée dans le temps) de manière volontaire ou involontaire alors que l'intérêt du traitement est reconnu par tous les patients traités.

Le pharmacien d'officine doit jouer un rôle privilégié dans l'observance du patient pour son traitement. L'observance n'est pas un comportement stable dans le temps, il est soumis à des facteurs psychologiques et environnementaux changeants. Un patient peut être observant jusqu'à ce qu'une situation ou un évènement vienne contrarier son comportement (comme la survenue d'effets indésirables ou des effets bénéfiques non visibles). En cas de non-observance, les objectifs thérapeutiques peuvent ne pas être atteints et constituer une perte de chance pour le patient. Le patient se retrouve seul avec son traitement sans l'aide d'une infirmière ou d'un soignant, le pharmacien doit donc apporter son aide au bon usage des biothérapies, la gestion des effets indésirables ainsi que la prévention des interactions avec d'autres traitements ou même avec l'alimentation.

CONCLUSION

En conclusion, les biothérapies traitées dans ce travail sont des médicaments au processus de fabrication innovant et sont arrivées sur le marché au début des années 80. Leur mode de production spécifique est à l'origine de : leurs spécificités, leur mode d'action, leur cible précise mais est aussi à l'origine de leurs inconvénients.

Leur coût de développement élevé lié à un long processus de recherche et de développement et leur incapacité à traiter définitivement les pathologies dans lesquelles elles sont indiquées sont des freins à leur développement plus large.

Cependant de par leur ancienneté grandissante, de plus en plus de biothérapies sortent de réserve hospitalière pour arriver à l'officine. Avec 21 biothérapies présentes à l'officine dans diverses indications allant de l'allergie aux pathologies auto-immunes plus complexes, la DMLA et l'hypercholestérolémie, on observe des profils de patients et des situations variées. La réglementation est la même pour presque toutes les molécules avec : une prescription initiale hospitalière et une prescription réservée à certains spécialistes.

Ce développement des biothérapies en dehors du contrôle du milieu hospitalier entraine de nouvelles problématiques : les patients doivent faire face à l'apparition d'effets indésirables à domicile et l'adhésion médicamenteuse peut ne plus être optimale : problème de survenue d'effets indésirables, modulation des horaires de prise, non application des recommandations en cas d'oubli par exemple.

Face à cette augmentation de dispensation de traitements complexes et souvent onéreux, le pharmacien d'officine se doit de se former et de s'informer sur ces biothérapies dont le nombre augmente à l'officine d'année en année. Le contexte de crise sanitaire lié au Covid-19 a montré que la réglementation peut varier rapidement afin de permettre une plus grande accessibilité de certains traitements et certaines biothérapies disponibles à l'officine ont vu des extensions d'indication pour traiter le covid-19 par exemple.

Les pharmaciens constituent un pas important vers la coordination des soins avec les autres professionnels de santé et ils permettent également d'instaurer un climat de confiance avec le patient qui est indispensable pour l'inciter à pousser encore plus facilement la porte de l'officine en 1er recours. Le pharmacien pourra ainsi répondre à ses besoins et apporter une information claire, sûre et facilement accessible.

De plus les indications des biothérapies s'étendent et commencent à être disponibles dans le cadre du traitement de pathologies vétérinaires qui, elles aussi, pourront être disponibles à l'officine.

Une meilleure formation des officinaux sur les modalités de prise en charge de ces patients, une formation continue aux nouvelles biothérapies, une adaptation ou un assouplissement des règles de substitution par des biosimilaires sont autant de leviers qui semblent importants à activer pour développer cette activité et surtout atteindre l'objectif en termes de santé publique qui y est lié.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Klein, K.; De Bruin, M. L.; Broekmans, A. W.; Stolk, P. Classification of Recombinant Biologics in the EU: Divergence Between National Pharmacovigilance Centers. *BioDrugs* **2015**, *29* (6), 373–379. https://doi.org/10.1007/s40259-015-0149-y.

(2) Liu, J. K. H. The History of Monoclonal Antibody Development – Progress, Remaining Challenges and Future Innovations. *Ann. Med. Surg.* **2014**, *3* (4), 113–116. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001.

(3) Barnes, K. The First Monoclonal Antibody Therapy. *Nat. Res.* **2018**. https://doi.org/10.1038/d42859-018-00024-6.

(4) Bernard, J. Biomédicaments en France état des lieux 2014. Leem September 2014.

(5) Bardet, C.; Cook-Moreau, J. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actual. Pharm.* **2013**, *52* (530), 18–22. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.005.

(6) https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01588486/file/Gachelin_naissance_biotechnologies_pharmaceutiques.pdf

(7) https://www-sciencedirect - com.docelec.ubordeaux.fr/science/article/pii/S0151963819301498

(8) Asthme · Inserm, La science pour la santé https://www.inserm.fr/dossier/asthme/ (accessed 2021 -09 -01).

(9) Fiche info - FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63562134 (accessed 2021 -09 -01).

(10) Fiche RCP Nucala https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_fr.pdf

(11) Fiche RCP Xolair https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_fr.pdf (10) Lucentis-Epar-Product-Information_fr.Pdf

(12) Fiche RCP Lucentis https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_fr.pdf

(13) Fiche RCP Kineret https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf

(14) Fiche RCP Taltz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_fr.pdf

(15) Fiche RCP Cosentyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_fr.pdf

(16) Fiche RCP stelara https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_fr.pdf

(17) Fiche RCP Prolia https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_fr.pdf

(18) Fiche RCP Praluent https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_fr.pdf

(19) Fiche RCP Repatha https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_fr.pdf

(20) Paintaud, G.; Diviné, M.; Lechat, P.; Bagot, M.; Boucot, I.; d'Andon, A.; Grudé, F.; Lecomte, T.; Liu-Leage, S.; Olive, D.; Piedbois, P.; Pigeon, M.; Pinquier, J.-L.; Prost, J.-F.; Thibault, G.; Vitzling, C. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Therapies* **2012**, *67* (4), 319–327. https://doi.org/10.2515/therapie/2012043.

(21) Biomédicaments-Etat-Des-Lieux-2014.Pdf.

(22) Bévacizumab en oncologie : ZIRABEV, premier biosimilaire d'AVASTIN https://www.vidal.fr/actualites/25178/bevacizumab_en_oncologie_zirabev_premier_biosimilaire_d_avastin/ (accessed 2020 -09 -29).

(23) Haute autorité de santé (HAS). Les Médicaments Biosimilaires. 2017.

(24) Lechat, P. Médicaments Biosimilaires : Enjeux Réglementaires et Impacts Médicoéconomiques. *Bull. Acad. Natl. Med.* **2020**. https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.07.050.

(25) Biosimilaires : des médicaments comme les autres ? https://www.leem.org/100-questions/biosimilaires-des-medicaments-comme-les-autres (accessed 2020 -10 -06).

(26) Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution - Communications - Ordre National des Pharmaciens http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution (accessed 2020 -10 -06).

(27) Autorisation - Accueil http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result (accessed 2022 -01 -23).

(28) Règles de prescription et de délivrance https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription-et-de-delivrance (accessed 2022 -01 -21).

(29) Nos missions - Médicaments biosimilaires - ANSM https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires (accessed 2022 -01 -21).

(30) Médicaments Biosimilaires - La page de l'OMEDIT Pays de la Loire. *OMEDIT*.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**
- **D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ANNEXE

Annexe 1 : Fiche médicament ORENCIA®, Abatacept

Abatacept, laboratoire **Bristol-Meyers : ORENCIA®**

Mode d'action : Protéine de fusion composée du **CTLA-4** lié à une partie F_c modifiée d'immunoglobuline humaine G_1, bloque le signal de co-stimulation des lymphocytes T en empêchant la liaison du CD28 des lymphocytes T notamment au CTLA-4.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** et services en pneumologie, médecine interne, dermatologie et pédiatrie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
ORENCIA 125mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL ou en stylo prérempli de 1 mL
ORENCIA 87.5mg	Solution injectable en seringue préremplie de 0.7 mL
ORENCIA 50mg	Solution injectable en seringue préremplie de 0.4 mL

Conservation

La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis.

Indication

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatismes psoriasiques et arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Infection	→	Lié à l'effet immunosuppresseur, surveiller la température
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'Abatacept sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa. Aucun vaccin vivant ne doit être administré pendant le traitement et dans les 3 mois suivant son arrêt

Annexe 2 : Fiche médicament HUMIRA®, Adalimumab

Adalimumab, laboratoire **Abbvie : HUMIRA®**

Biosimilaires : *AMGEVITA®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®, IMRALDI®*

Mode d'action : Conçu pour se fixer sur le facteur de nécrose tumorale (TNF), qui participe à certains processus inflammatoires. En se fixant au TNF, il bloque son activité, ce qui diminue l'inflammation dans diverses maladies inflammatoires chroniques invalidantes. Il contribue ainsi à réduire les symptômes ou l'évolution de ces maladies.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité illimitée**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Dosage	Présentation
HUMIRA 20mg	Seringue de 0,2ml
HUMIRA 40mg	Seringue ou stylo de 0,4ml
	Seringue de 0,8ml
HUMIRA 80mg	Seringue ou style de 0 ,8ml

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Conservation : doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite axiale
- Rhumatisme psoriasique
- Psoriasis
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : tuberculose active ou autre infection grave, telle qu'une septicémie ou une infection opportuniste ; insuffisance cardiaque.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Vaccin vivant ; Il n'est pas attendu d'effet de l'adalimumab sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

Annexe 3: Fiche médicament EYLEA®, Aflibercept

Aflibercept, Laboratoire **Bayer : EYLEA®**

Mode d'action : Se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et en bloque les effets. Injecté dans l'œil, l'aflibercept empêche le développement de vaisseaux sanguins anormaux sous la rétine à l'origine d'un épanchement de liquide, d'un œdème et d'une baisse de la vision. Des études ont montré qu'il permet une stabilisation de la vision +/- une amélioration de l'acuité visuelle.

Dosage	Présentation
EYLEA 40 mg/ml	Solution injectable en stylo prérempli de 1mL et solution injectable en flacon

Liste I, remboursement à 100% par la SS

La prescription et renouvellement sont **réservés aux spécialistes** en ophtalmologie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Biosimilaires existants mais non disponibles à l'officine : Zaltrap®, laboratoire Sanofi-Aventis

Conservation

La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pendant 24 mois à l'abri de la lumière et pendant 24h à une température inférieure à 25°C pour la forme stylo ou flacon.

Indications

- Traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) chez l'adulte.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique chez l'adulte

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites →	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.) →	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Des affections oculaires sont possibles, baisse de l'acuité oculaire, hémorragie rétinienne ou conjonctivale, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien voire déchirure de la rétine.	

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'Aflibercept sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

Annexe 4 : Fiche médicament PRALUENT®, Alirocumab

Alirocumab, laboratoire **Sanofi : PRALUENT®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal IgG_1 ciblant **la pro protéine convertase subtilisine/kexine de type 9** (PCSK9) se fixe normalement aux récepteurs du cholestérol dans l'organisme. Ces récepteurs contrôlent les taux de cholestérol dans le sang. En bloquant l'action des enzymes PCSK9, l'alirocumab provoque une baisse significative des taux de cholestérol LDL. Il permet également d'abaisser les taux de triglycérides chez les patients souffrant de dyslipidémie mixte.

Liste I, remboursement à 65% par la SS

La prescription et renouvellement sont **réservés aux spécialistes** et services cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne.

Dosage	Présentation
PRALUENT **75mg**	Solution injectable en stylo prérempli de 1mL
PRALUENT **150mg**	Solution injectable en stylo prérempli de 1mL
PRALUENT **300mg**	Solution injectable en stylo prérempli de 1mL

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Conservation

La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C**

Indication

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, prise en charge en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'alirocumab sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

Annexe 5 : Fiche médicament KINERET ®, Anakinra

Anakinra, laboratoire **Swedish Orphan Biovitrum : KINERET ®**

Mode d'action : Il s'agit d'une protéine recombinante qui neutralise l'activité biologique de l'interleukine 1_{alpha} et de l'interleukine-$1_{béta}$ par inhibition compétitive de la liaison de l'**Il-1** à son récepteur de type I (**IL-1RI**) (une protéine qui a un rôle important dans l'inflammation des articulations). Il permet de ralentir la destruction du cartilage.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie

Dosage	Présentation
KINERET 100mg/0.67mL	Solution injectable en seringue préremplie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Conservation : La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C**, à conserver à l'abri de la lumière.

Indication : Polyarthrite rhumatoïde, syndromes périodiques associés à la cryopyrine et traitement de la maladie de Still, la fièvre méditerranéenne familiale et les syndromes de fièvre périodiques.

Effets indésirables principaux

	Réactions allergiques, réaction au point d'injection	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin.
	Immunosuppression, infections graves, neutropénie, thrombopénie, augmentation de la cholestérolémie, Evénement hépatique (hausse des transaminases à hépatite)	→	Effectuer régulièrement les bilans sanguins prescrits (résultats à communiquer au médecin). Si signes infectieux (fièvre, toux) ou saignements inhabituels, prévenir le médecin.

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, **neutropénie** (PNN < 1,5 G/L).

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses :

- Majoration de l'immunosuppression et du risque infectieux avec l'administration d'autres médicaments immunosuppresseurs (tels que les anti-TNF_{alpha})
- Modification de la métabolisation des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 qui est inhibé lors d'une inflammation et va être désinhibé par l'Anakinra pouvant nécessiter des adaptations posologiques.

Annexe 6 : Fiche médicament BENLYSTA®, Belimumab

Belimumab, laboratoire **GlaxoSmithKline : BENLYSTA ®**

Mode d'action : Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG_1kappa spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Le bélimumab bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B) à ses récepteurs sur les lymphocytes B, il inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, médecine interne, néphrologie et rhumatologie.

Dosage	Présentation
BENLYSTA 200 mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL en boite de 1 ou 4 stylos.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Conservation
La conservation doit se faire au **réfrigérateur entre 2 et 8°C** pendant une durée maximale de 3 ans à l'abri de la lumière. Il peut être conservé à une température inférieure à 25°C pendant 12h maximum.

Indication
Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Dépression	→	Spécialiste
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Diarrhées et nausées.		

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du Bélimumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 7 : Fiche médicament FASENRA®, Benralizumab

Benralizumab , laboratoire **ASTRAZENECA : FASENRA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé (IgG_1, kappa), cible **l'interleukine 5**. L'interleukine 5 est une protéine qui favorise la production et la survie des éosinophiles. Ce blocage a pour effet de détruire les éosinophiles en nombre élevé dans le sang et les poumons de certains patients souffrant d'asthme. Il permet ainsi de réduire l'inflammation, entraînant une réduction des crises d'asthme et une amélioration des symptômes.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** et services en pneumologie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
FASENRA 30 mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL ou solution injectable en stylo prérempli de 1mL

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indication
Asthme sévère réfractaire à éosinophiles c'est-à-dire un asthme qui nécessite l'utilisation de corticoïdes inhalés à fortes doses plus un autre traitement de fond et/ou le recours aux corticoïdes oraux pour maintenir le contrôle des symptômes ou qui demeure incontrôlé malgré l'utilisation de traitements appropriés.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin

Contre-indication : Infection helminthique préexistante en raison de l'implication des éosinophiles dans la réponse immunitaire à ces parasites : traitement avant instauration et arrêt jusqu'à résolution de l'infection chez les patients présentant des infestations et ne répondant pas au traitement antihelminthique.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du Benralizumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 8 : Fiche médicament ILARIS®, Canakinumab

Canakinumab, laboratoire **Novartis : ILARIS ®**

Mode d'action : Le Canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé **contre l'interleukine-1 bêta humaine d'isotype IgG_1/kappa**. Il cible l'IL-1bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant sa liaison aux récepteurs à l'IL-1, inhibant ainsi la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires.

Liste I, remboursement à 65% par la SS

Prescription **hospitalière** et réservée aux spécialistes/services de dermatologie, médecine interne, pédiatrie et de rhumatologie. Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
ILARIS 150 mg/mL	Solution injectable en flacon

Conservation

La conservation se fait entre **2 et 8°C** durant 36 mois à **l'abri de la lumière.**

Indications

- Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs),
- Arthrite goutteuse, syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans
- Syndromes périodiques associés à la cryopyrine, syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS),
- Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D/déficit en mévalonate kinase (HIDS/MKD).
- Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition. Infections sévères, évolutives.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Majoration du risque infectieux en association avec d'autres immunosuppresseurs tels que les anti-TNFalpha, en cas d'inflammation, l'expression du CYP3 est diminuée, l'effet anti-inflammatoire de canakinumab peut modifier la pharmacocinétique d'autres traitements.

Annexe 9 : Fiche médicament CIMRIA®, certozilumab-pegol

Certolizumab-pegol , laboratoire **UCB Pharma : CIMZIA®**

Mode d'action : Fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) conjugué à du polyéthylène glycol.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité illimitée**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, médecine interne et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
CIMZIA 200mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL ou solution injectable en stylo prérempli de 1mL ou seringue

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte
- Spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte
- Psoriasis en plaques de l'adulte

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition. Infections sévères, évolutives.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du Certolizumab-pegol sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 10 : Fiche médicament PROLIA®, Dénosumab

Denozumab , laboratoire **Amgen : PROLIA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal IgG2 humai qui cible et se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Cela bloque la formation et l'activation des ostéoclastes, les cellules responsables de la destruction de l'os. Il permet de réduire le risque de fractures, notamment des vertèbres et de la hanche, dans les situations pouvant entraîner une perte osseuse (ostéoporose associée à la ménopause, traitement anti-androgène, prise prolongée de corticoïdes...).

Liste I, remboursement à 65% par la SS
Unique dans l'indication « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture »

Dosage	Présentation
PROLIA 60mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les seringues préremplies

Indications
- Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture
- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fracture
- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire et digestif (pneumonie, bronchite, infestations etc)	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse
	Douleur osseuse, musculaire ou articulaire, douleurs dans les bras ou les jambes		

Contre-indication : Hypocalcémie

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du dénosumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa

Annexe 11 : Fiche médicament DUPIXENT®, Dupilumab

Dupilumab , laboratoire **Sanofi-Aventis : DUPIXENT®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humain recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 et 13 en ciblant deux récepteurs à ces interleukines.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité de 1 an**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en allergologie, dermatologie, médecine interne, oto-rhino-laryngologie, pédiatrie et pneumologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
DUPIXENT 200mg DUPIXENT 300mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1,14mL ou solution injectable en stylo prérempli de 1,24ml pour le 200mg et 2ml pour le 300

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Dermatite atopique modéré à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus
- Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère
- Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Affections oculaires (conjonctivites allergiques etc.)	→	Rinçage des yeux, hygiène occulaire

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Vaccins vivants, sinon il n'est pas attendu d'effet du dupilumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 12 : Fiche médicament ENBREL®, Etanercept

Etanercept , laboratoire **Pfizer : ENBREL®**

Biosimilaires : *NEPEXTO®, BENEPALI®, ERELZI®*

Mode d'action : Fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) conjugué à du polyéthylène glycol.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité illimitée**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, médecine interne, pédiatrie et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
ENBREL 10mg	Poudre et Solvant pour usage pédiatrique
ENBREL 25mg	Sol inj en stylo de 0,5ml
ENBREL 50mg	Sol inj en stylo de 1ml

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
- Psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adulte
- Spondylarthrite ankylosante
- Spondylarthrite axiale non radiographique

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections sévères et incontrôlées

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'etanercept sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 13 : Fiche médicament REPATHA®, Evolocumab

Evolocumab , laboratoire **Amgen : REPATHA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humain dirigé contre la protéine PCSK9 diminuant la dégradation des récepteurs aux LDL. Il provoque ainsi une baisse significative des taux de cholestérol. Il permet également d'abaisser les taux de triglycérides chez les patients souffrant de dyslipidémie mixte (taux élevés de cholestérol et de triglycérides dans le sang).

Liste I, remboursement à 65% par la SS

La prescription et le renouvellement sont **réservés aux spécialistes** en cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
REPATHA 140mg	Solution injectable en stylo prérempli de 1ml

Conservation

La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications

- Hypercholestérolémie familiale homozygote
- Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte avec maladie artérioscléreuse.
- Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'évolocumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 14 : Fiche médicament SIMPONI®, Golimumab

Golimumab , laboratoire **MSD, SIMPONI®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF-α humain. Il permet ainsi de diminuer l'inflammation dans diverses maladies inflammatoires chroniques invalidantes. Il contribue ainsi à réduire les symptômes des rhumatismes inflammatoires (douleur, raideur, gonflement...) et à limiter la perte de mobilité.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité illimitée**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en hépato-gastro-entérologie, médecine interne, pédiatrie et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
SIMPONI 50mg	Solution injectable stylo ou seringue pré-remplis de 0,5ml
SIMPONI 100mg	Solution injectable stylo ou seringue pré-remplis de 1ml

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte
- Rectocolite hémorragique active

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : tuberculose active ou infection grave, insuffisance cardiaque

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : vaccin vivant, sinon il n'est pas attendu d'effet du golimumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 15 : Fiche médicament TALTZ®, Ixékizumab

Ixékizumab , laboratoire **Lilly®, TALTZ®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé IgG_4 qui cible l'interleukine 17, une protéine du système immunitaire. En bloquant l'action de cette substance, il diminue les processus inflammatoires susceptibles d'avoir un rôle dans le psoriasis.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée d'un an**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, médecine interne, pédiatrie et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
TALTZ 80mg	Solution injectable stylo ou seringue pré-remplis de 1ml

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Psoriasis en plaques de l'adulte
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite axiale
- Spondylarthrite ankylosante

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : infection grave en cours

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'ixékizumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 16 : Fiche médicament NUCALA®, Mépolizumab

Mépolizumab, laboratoire **GlaxoSmithKline, NUCALA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé (IgG_1, kappa), cible **l'interleukine 5** avec un effet anti-éosinophiles. Ce blocage a pour effet de diminuer le nombre d'éosinophiles en excès dans le sang et les poumons chez certains patients souffrant d'asthme sévère. Il permet ainsi de réduire l'inflammation, entraînant une réduction des crises d'asthme et une amélioration des symptômes.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** et services en pneumologie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
NUCALA 100mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL, Stylo préremplie 1mL Et Flacon de 100 mg de poudre + solvant

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis, **température ambiante** pour le flacon de poudre pour solution injectable.

Indication
Asthme sévère réfractaire à éosinophiles c'est-à-dire un asthme qui nécessite l'utilisation de corticoïdes inhalés à fortes doses plus un autre traitement de fond et/ou le recours aux corticoïdes oraux pour maintenir le contrôle des symptômes ou qui demeure incontrôlé malgré l'utilisation de traitements appropriés.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin

Contre-indication : Infection helminthique préexistante en raison de l'implication des éosinophiles dans la réponse immunitaire à ces parasites : traitement avant instauration et arrêt jusqu'à résolution de l'infection chez les patients présentant des infestations et ne répondant pas au traitement antihelminthique.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du Mépolizumab sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

Annexe 17 : Fiche médicament XOLAIR®, Omalizumab

Omalizumab , laboratoire **Novartis, XOLAIR®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé (IgG_1, kappa), cible **les IgE** et empêche **la fixation** des IgE aux $Fc_{anti\text{-}éosinophiles}$. Le taux anormalement élevé d'IgE pouvant être à l'origine de crises d'asthme. L'omalizumab contribue ainsi à réduire les symptômes de l'asthme ainsi que la fréquence des crises. Le rôle des IgE dans l'urticaire chronique est moins bien connu. Des études ont néanmoins montré que l'omalizumab permet d'atténuer les symptômes de cette maladie.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière annuelle**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** et services en pneumologie, médecine interne, dermatologie et pédiatrie

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
XOLAIR 75mg	Solution injectable en seringue préremplie de 0.5 mL ou en flacon poudre + solvant
XOLAIR 150mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1 mL ou en flacon poudre + solvant

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplies, **température ambiante** pour le flacon de poudre pour solution injectable.

Indication
Asthme sévère réfractaire à éosinophiles c'est-à-dire un asthme qui nécessite l'utilisation de corticoïdes inhalés à fortes doses plus un autre traitement de fond et/ou le recours aux corticoïdes oraux pour maintenir le contrôle des symptômes ou qui demeure incontrôlé malgré l'utilisation de traitements appropriés, urticaire chronique spontanée.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin

Contre-indication : Hypersensibilté

Infection helminthique préexistante en raison de l'implication des éosinophiles dans la réponse immunitaire à ces parasites : traitement avant instauration et arrêt jusqu'à résolution de l'infection chez les patients présentant des infestations et ne répondant pas au traitement antihelminthique.

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet de l'Omalizumab sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

Annexe 18 : Fiche médicament LUCENTIS®, Ranibizumab

Ranibizumab , laboratoire **Novartis, LUCENTIS®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A). Injecté dans l'œil, il bloque le développement de vaisseaux sanguins anormaux sous la rétine à l'origine d'un épanchement de liquide, d'un œdème et d'une baisse de la vision. Des études ont montré que l'injection du ranibizumab permet une stabilisation de la vision et souvent une amélioration de l'acuité visuelle.

Liste I, remboursement à 100% par la SS
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
LUCENTIS 10mg	Solution injectable en seringue préremplie de 1mL

Conservation

La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications

- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)

Effets indésirables principaux

	Essentiellement liées à la méthode d'injection intraoculaire : douleur oculaire, sécheresse, irritation	→	Hydratation par larmes artificielles Tout effet indésirable inhabituel doit amener à reconsulter le spécialiste

Contre-indication : allergie au ranibizumab, infection oculaire, inflammation intraoculaire grave

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du ranibizumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 19 : COSENTYX®, Sécukinumab

Sécukinumab , laboratoire **NOVARTIS, COSENTYX®**

Mode d'action : Fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) conjugué à du polyéthylène glycol. En bloquant l'action de cette substance, il diminue les processus inflammatoires susceptibles d'avoir un rôle dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité d'un an**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, médecine interne, rhumatologie et pédiatrie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
COSENTYX 150mg COSENTYX 300mg	Solution injectable en seringue préremplie ou stylo de 1ml pour le 150mg et 2,25ml pour le 300mg

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte
- Spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : infection sévère en cours (tuberculose en évolution par exemple)

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du sécukinumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 20 : Fiche médicament ROACTEMRA®, Tocilizumab

Tocilizumab , laboratoire **Roche, ROACTEMRA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs à l'interleukine 6 bloquant ainsi son action. Il permet de réduire l'inflammation articulaire.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité de 1 an**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en médecine interne et rhumatologie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Dosage	Présentation
ROACTEMRA 162mg	Solution injectable en seringue préremplie de 0,9ml

Conservation
La conservation doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les formes stylo et seringue préremplis

Indications
- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite juvénile idiopathique systémique
- Artérite à cellules géantes

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : vaccins vivants

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : Il n'est pas attendu d'effet du dupilumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés et vice-versa.

Annexe 21 : Fiche médicament STELARA®, Ustékinumab

Ustékinumab , laboratoire **Janssen-Cilag, STELARA®**

Mode d'action : Anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p_{40} commune aux interleukines 12 et 23 humaines empêchant leur liaison à leur récepteur. Cela permet un effet anti-inflammatoire dans le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Liste I, remboursement à 65% par la SS
La prescription **initiale hospitalière à durée de validité de 1 an**, prescription et renouvellement **réservés aux spécialistes** en dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne et rhumatologie. La durée de prescription est de 1 an maximum.

Dosage	Présentation
STELARA 45mg STELARA 90mg	Solution injectable en seringue préremplie de 0,5ml pour le 45mg ou 1ml pour le 90mg

Il s'agit d'un médicament d'exception.

Conservation : doit se faire **entre 2°C et 8°C** pour les seringue préremplies

Indications

- Traitement du rhumatisme psoriasique
- Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère
- Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère
- Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère.

Effets indésirables principaux

	Céphalées, pharyngites	→	Prise d'antidouleur et/ou antipyrétique
	Réaction au site d'injection (douleur, érythème, prurit, papule), réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée etc.)	→	En cas de difficulté à respirer, d'urticaire ou démangeaison, arrêt du traitement et appeler le médecin
	Infections du tractus respiratoire (pneumonie, bronchite etc	→	Limiter les contacts ayant une infection contagieuse

Contre-indication : infection sévère en cours (tuberculose en évolution par exemple).

A éviter pendant la grossesse, ne pas allaiter ou interrompre le traitement durant l'allaitement selon le bénéfice attendu pour la mère et l'enfant.

Interactions médicamenteuses : vaccin vivant (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole par exemple), sinon il n'est pas attendu d'effet du dupilumab sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés et vice-versa.

GASSIES Thomas

Les anticorps monoclonaux à l'officine.

Thèse de Diplôme d'état de docteur en pharmacie : Bordeaux 2022 ; n° 48

RESUME :

En 2020, 19 anticorps monoclonaux étaient disponibles à l'officine en France. Issus du progrès des biotechnologies à partir des années 1980, les anticorps monoclonaux ont fait leur place d'abord à l'hôpital et son maintenant de plus en plus présents à l'officine.
Si initialement les anticorps monoclonaux concernant essentiellement le système immunitaire en étant indiqués dans des pathologies auto-immunes. De nouveaux anticorps sont indiqués en ophtalmologie ou en endocrinologie.

Ainsi le pharmacien d'officine sera confronté à des anticorps monoclonaux, leur délivrance ayant des spécificités dans leur prévention et leurs conseils associés.

MOTS CLES : Anticorps ; Biothérapies ; Injectable ; Officine ; Pharmacien ; Entretien pharmaceutique ; Immunothérapies.

JURY :
Président(e) : Monsieur le docteur Alain DECENDIT
Directeur : Monsieur le docteur Arnaud COURTOIS
Juge : Madame le docteur Julie NOTS

DATE DE SOUTENANCE : 5 avril 2022