



HAL
open science

Induction de tolérance à l'infliximab pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques : retour d'expérience

Manon Mestre

► To cite this version:

Manon Mestre. Induction de tolérance à l'infliximab pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques : retour d'expérience. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04256512

HAL Id: dumas-04256512

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04256512v1>

Submitted on 24 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 19 Octobre 2023

Par M^{lle} MESTRE Manon

Née le 11 Février 1995 à Aubagne

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

INDUCTION DE TOLÉRANCE À L'INFLIXIMAB POUR LES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES : RETOUR D'EXPÉRIENCE

----oOo----

JURY :

Président : Professeur BUN-LLOPET Sok-Siya

Directeur : Docteur MATHIAS Fanny

Membres : Professeur CURTI Christophe

Docteur GOUITAA Marion

Docteur PEYRON Florence

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Sok-Siya BUN-LLOPET,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être à la présidence de ce jury. Je suis ravie d'avoir l'opportunité de travailler à vos côtés pendant cette année de Docteur Junior. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Fanny MATHIAS,

Je te remercie pour ton encadrement et ton aide précieuse pour l'élaboration de ce travail. Merci pour tes conseils toujours constructifs. Tu m'épaules depuis le début de mon internat et je t'en suis très reconnaissante. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance naturelle. Par ton perfectionnisme et ton professionnalisme, tu es notre modèle à tous.

A Madame le Docteur Florence PEYRON,

Vous me faites l'honneur de faire part de ce jury et d'évaluer ce travail. Veuillez trouver toute ma reconnaissance pour l'intérêt que vous porterez à ce travail. Merci pour votre encadrement tout au long de ma formation. C'est un réel plaisir de travailler en collaboration avec vous.

A Madame le Docteur Marion GOUITAA,

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Soyez assuré de mon respect le plus profond et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Christophe CURTI,

Je vous remercie d'évaluer ce travail et de participer à ce jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont contribué à ce travail,

Au Docteur Mélanie SERRERO, à Victoire REYNAUD pour tes explications claires et concises et ta relecture, à Manon BORG, consœur mais aussi presque cousine.

Aux pharmaciens avec qui j'ai pu travailler durant mon internat :

Je vous remercie pour votre encadrement et votre partage d'expérience. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises.

Particulièrement à l'équipe de l'Hôpital Nord : Madame le Docteur Martine BUES-CHARBIT, Madame le Docteur Nathalie COLOMBINI, Monsieur le Docteur Pierre CASTRO, Monsieur le Docteur Riad ELIAS et Madame le Docteur Amélie CHERPIN.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran : Sophie, Sandrine et Sarah merci pour votre formation en ce premier stage d'internat.

A toute l'équipe de la plateforme logistique de Stérilisation,

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Institut Paoli-Calmettes.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôpital de Sainte-Marguerite.

A ma famille et mes amis,

A Valentin, mon conjoint, mon amour.

Merci de me pousser à me surpasser. Grâce à toi, j'ai gagné en confiance. Tu m'apportes bien plus que tu ne le penses. En plus d'être un compagnon aimant et bienveillant, tu es un papa formidable. Comme je dis souvent un super papa. Merci pour ton soutien inégalable, merci pour ses matinées à m'accompagner à l'Hôpital Nord au côté de notre fils pour éviter une séparation déjà bien difficile. Je te promets une vie meilleure à mes côtés pour les mois à venir. Après la pluie, vient le beau temps. Je t'aime mon amour.

A mes enfants, Victoire et Louis,

Vous faites ma force. A toi ma vivi, cette petite fille souriante, câline et malicieuse. A toi mon petit louis, mon garçon, mon bébé, mon koala. Vous faites de moi la maman que je suis aujourd'hui, vous m'offrez le plus beau rôle sur terre. Je vous aime d'un amour tellement puissant, indescriptible et inconditionnel. Je serai toujours là pour vous protéger et je vous promets de vous couvrir d'amour et de bienveillance.

A mes parents, Mamounette et Papa Ours,

Aux meilleurs parents du monde, vous avez tout consacré pour que je puisse réussir dans la vie, j'en suis très reconnaissante. Ma mamounette, mon soleil, mon modèle, tu as toujours été pour moi un exemple, tu es une femme d'une beauté exceptionnelle. Tu es une maman formidable, en plus d'être une mamie extraordinaire. Mon papounet, mon papa ours, tes attentions par centaine ne font que prouver l'amour que tu me portes. Je me souviens encore des t-shirts Guess que tu m'offrais quand je rentrais des grandes vacances en Corse, tu témoignes ton amour par ces gestes. Nous n'avons pas besoin de mots pour nous comprendre. Papa, Maman, je vous aime.

A Mamie Gilles,

Je ne te remercierai jamais assez de l'amour que tu portes envers moi. A nos moments de complicité. Tu ne peux pas savoir combien je t'aime et combien tu es importante.

A ma belle-famille,

Merci pour votre soutien quotidien. Merci de m'accueillir dans votre famille si soudée. Une famille simple avec le cœur sur la main.

A Lydia, merci pour votre écoute, vos précieux conseils que ce soit pour ma vie professionnelle ou ma vie familiale. Aux nombreuses aubergines à la parmesane que vous m'avez concoctées. Merci pour ces douces attentions.

A Vincent, mon beau papa farceur. Thèse, anti-thèse, synthèse. On y est enfin.

A Julie, prénommée « sœur » sur mon téléphone dû à la synchronisation des contacts avec le téléphone de ton frère, mais ce qualificatif te va si bien. Merci à toi et **Louis,** de me faire confiance et de m'offrir le rôle de marraine.

A toi mon Jules, mon filleul, cette canaille, ce petit garçon qui déborde d'énergie. Je suis fière de toi. Te voir si complice avec ta cousine me comble de bonheur. Vous êtes deux petites tornades.

A toi Luna, tu es une cousine formidable.

A Alixe et Val, c'est grâce à vous que cette thèse a pu être commencée, car sans votre aide informatique je serai probablement encore en train de télécharger Word et Zotero.

A Marcel, Léon, Isaure, Valé et Clara.

A mon cousin, Coco, ce papa aimant et prévoyant. Je suis tellement heureuse de partager tant de moments avec vous. Toujours prêt à rigoler, à me réconforter, à m'écouter avec bienveillance.

A Manou, celle que je considère comme ma cousine,

Merci d'être cette oreille attentive, cette voix réconfortante, ces mots que tu sais toujours trouver. On partage ensemble cette aventure de la parentalité, et tu as su me prodiguer de bons conseils sans jamais me juger. Merci pour ton soutien indéfectible tout au long de ma thèse, merci pour tes relectures, ton aide quotidienne. Et je crois que je vais m'arrêter là, car une larme commence à couler.

A Sisi, cette petite fille solaire et souriante, tu es si rayonnante, continue de t'épanouir auprès de tes parents.

A mes cousins et cousines corse, Anthéo, Carla et Lùna,

Je suis fière des adultes que vous êtes en train de devenir. J'ai adoré m'occuper de vous quand vous étiez plus jeunes, vous étiez mes petites sœurs et mon petit frère. Vi tengu caru.

A mes grands-parents, papi et mamie Corse,

Je vous aime.

A ma marraine, tata Brigitte et à mon tonton Christian,

« Maoui » ?? « non moi c'est MA-NON ». Merci d'être présent à mes côtés.

A mon parrain, merci de m'avoir fait grandir.

A tonton Jean-Bernard et Marie, il est loin le temps où tu me fracassais. Il me manque parfois. Mais tonton ses souvenirs sont gravés dans ma mémoire.

A mes cousins, Romain, Aurélien, Anaïs, Maé,

A Marouchka,

Cette amie qu'on devrait tous avoir, cette amie sur qui tu peux compter, qui ne te décevra pas. Cette amie, avec qui tu partages tout, que ce soit le travail, les moments de fête (oui on s'en souviendra de nos soirées Pharma, de nos virées en boîte, de nos fous rires assurés), les peines de cœur, les doutes mais aussi les bons moments. Merci d'être toi, merci pour ton dévouement envers mes enfants.

A Marine, M.A, ma boulette,

Maintenant 15 ans d'amitié. Tu as toujours été là pour moi et je sais que tu le seras toujours. Tant de moments partagés avec toi, de nos étés en corse, des virées bateau à Hyères, des chorégraphies endiablés pour la fête du lycée. Merci pour toutes ces années scolaires passées ensemble où nous nous sommes toujours poussées vers le haut.

A Élise et Jean, Yoyo, Olivia, Mathieu,

Merci de m'avoir accueillie tant de fois dans votre famille comme si j'étais votre fille. Une attention particulière pour tes doux mots Elise, je ne m'en laisserai jamais. J'ai beaucoup de chance de vous avoir dans ma vie.

A Clémentine,

Ce stage à Laveran a marqué le début de notre amitié, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée. Tu as toujours été de bon conseil pour le choix de mes stages, une personne directe et franche mais fidèle et bienveillante. J'ai hâte d'être à tes côtés pour célébrer votre union, Haja et toi.

A Cyrielle,

A ce bout de femme au caractère bien trempé mais d'une loyauté indéfinissable, à tous nos stages passés ensemble. Merci d'avoir été là pour moi lors de nos galères à l'IPC.

A Stéphanie,

À toi, mon amie d'enfance. Merci pour ton amitié sincère. Prends soin de toi et de ta famille.

A Lysa et Marie,

Mes chats noirs, à nos confidences. Merci pour tous ces moments de fous rires que vous m'avez apporté.

A mes co-internes,

Julie, Jérémy, Camille, quel semestre à vos côtés, confidences sur confidences et surtout fous rires sur fous rires. Tant de larmes de joie versées pour un oui ou pour un non, et oui on se rappelle tous de ce moment où j'ai pleuré en te voyant danser ma petite vipère. Vous resterez de belles rencontres.

A la team Nordia, Alexandre, Coline, Mathilde, Thomas, Nathan, Louise, Claire, mon semestre n'aurait pas été le même sans vous ; ce semestre restera pour moi le plus marquant, humainement parlant, vous êtes tous des personnes formidables. Arrivée avec un peu de retard, vous avez su m'intégrer dans votre fine équipe.

A Maya, Fiona, Steffy, Gwendoline, Cyrielle, Mina, Coralie, Manon, mes co-internes devenues mes copines, vous êtes toutes de merveilleuses personnes.

A Alexandre, merci pour ton soutien pendant cette année de préparation à l'internat.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIÈRES

<i>REMERCIEMENTS</i>	7
<i>TABLE DES MATIÈRES</i>	15
<i>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</i>	19
<i>LISTE DES FIGURES</i>	22
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	24
<i>LISTE DES ANNEXES</i>	25
<i>INTRODUCTION</i>	26
<i>PARTIE I : Biothérapies dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques</i>	28
1. Maladies inflammatoires chroniques	29
1.1 Maladies inflammatoires chroniques en gastro-entérologie	29
1.1.1 Introduction.....	29
1.1.2 Épidémiologie	31
1.1.3 Facteurs de risque	32
1.1.3.1 Facteurs immunologiques et implication du microbiote intestinal.....	32
1.1.3.2 Facteurs génétiques	32
1.1.3.3 Facteurs environnementaux.....	33
1.1.4 Symptomatologie	34
1.1.5 Traitement	35
1.1.5.1 Traitement anti-inflammatoire.....	38
1.1.5.2 Traitement immunomodulateur.....	40
1.1.5.3 Biothérapies.....	41
1.1.5.4 Thérapies ciblées : Les inhibiteurs des Janus kinases ou anti-JAK.....	42
1.1.5.5 Médicament de thérapie innovante.....	42
1.1.5.6 Autres traitements selon les besoins.....	42
1.2 Maladie inflammatoire en rhumatologie : Spondylarthrite ankylosante (SA).....	44
1.2.1 Introduction.....	44
1.2.2 Épidémiologie	45
1.2.3 Symptomatologie	45
1.2.4 Traitement	45

1.2.4.1	Traitement non médicamenteux	45
1.2.4.2	Traitement médicamenteux	45
2.	Biothérapies : Généralités	49
2.1	Définition	49
2.2	Évolution des biothérapies	49
2.2.1	Cytokines	51
2.2.2	Protéines de fusion (récepteurs solubles pour les cytokines ou ligands cellulaires solubles) ..	52
2.2.3	Les anticorps monoclonaux	52
2.2.3.1	Structure	52
2.2.3.2	Production d'anticorps monoclonaux	53
2.2.3.3	Classification des anticorps	55
2.3	Indications	57
2.4	Effets indésirables des biothérapies.....	57
2.4.1	Différences principales entre un agent biologique et un médicament	57
2.4.2	Classification des effets indésirables des médicaments.....	59
2.4.3	Classification des effets indésirables des biothérapies	60
2.4.4	Réactions d'hypersensibilité aux biothérapies	62
2.4.4.1	Définition	62
2.4.4.2	Classifications des hypersensibilités.....	63
2.4.5	Autres effets indésirables induits par les biothérapies	73
2.4.5.1	Risque infectieux	73
2.4.5.2	Affections neurologiques.....	74
2.4.5.3	Atteintes hépatiques	75
2.4.5.4	Cytopénies	75
2.4.5.5	Maladies auto-immunes et maladies auto-inflammatoires	75
2.4.5.6	Cancers	76
2.4.5.7	Troubles cutanés	76

PARTIE II : Induction de tolérance, alternative pour les patients en impasse thérapeutique

..... **77**

1.	Induction de tolérance ou désensibilisation médicamenteuse	78
1.1	Introduction.....	78
1.2	Définition.....	78
1.3	Historique	79
1.4	Mécanismes.....	83
1.5	Indications, contre-indications, précautions d'emploi	83

2.	Mise en place de protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab à l'Hôpital Nord	85
2.1	Contexte	85
2.2	Revue de la littérature des protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab	85
2.3	Étude de faisabilité	89
2.3.1	Données de stabilité de l'infliximab.....	89
2.3.2	Exigences de fabrication d'une préparation stérile destinée à une administration parentérale 91	
2.3.2.1	Référentiels en vigueur.....	91
2.3.2.2	Procédés de préparation de médicaments stériles	92
2.3.2.3	Contrôles analytiques	94
2.3.3	Modalités d'administration	94
2.3.4	Prise en compte des contraintes logistiques	95
2.3.5	Conclusion de l'étude de faisabilité.....	95
2.4	Élaboration du protocole de préparation.....	96
2.4.1	Données de reconstitution et de dilution de l'infliximab	96
2.4.3	Étiquetage.....	100
2.4.4	Conditionnement.....	100
2.5	Habilitation du personnel.....	101
2.6	Mise en place d'un test de remplissage aseptique	101
2.7	Retour d'expérience et non-conformités rencontrées.....	105

PARTIE III : Retour d'expérience de la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques ayant bénéficié d'induction de tolérance à l'infliximab 106

1.	Présentation et objectif du travail	107
2.	Matériel et méthode.....	107
2.1	Schéma de l'étude.....	107
2.2	Population étudiée	107
2.3	Paramètres étudiés	108
2.4	Recueil des données.....	108
3.	Résultats	109
3.1	Caractéristiques des patients	109
3.1.1	Cohorte.....	109
3.1.2	Sexe	110
3.1.3	Age.....	112
3.2	Historique thérapeutique	114
3.2.1	Place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique.....	114

3.2.2	Place de l’infliximab parmi les anti-TNF α	115
3.3	Présentation des données relatives à la réaction d’hypersensibilité à l’infliximab.....	116
3.3.1	Type de réaction d’hypersensibilité observée.....	116
3.3.2	Moment de survenue des réactions d’HSM à l’infliximab	117
3.3.3	Tableau clinique observé lors de la réaction allergique à l’infliximab	118
3.4	Résultats des patients ayant bénéficié d’un protocole d’induction à l’infliximab.....	121
3.4.1	Nombre total de cures d’induction de tolérance à l’infliximab réalisées.....	121
3.4.2	Nombre moyen de cures d’induction réalisées par patient	121
3.4.3	Devenir des patients inclus dans l’étude	122
4.	Discussion	124
	<i>CONCLUSION</i>	128
	<i>ANNEXES</i>	129
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	134

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

CSP : Code de la Santé Publique

TNF : Tumor Necrosis Factors

IL : Interleukine

IFN : Interféron

GF : Growth Factors

TGF- β : Transforming Growth Factor β

Ig : Immunoglobuline

AC : Anticorps

HAMA : Human Anti-Mouse Antibody

CDR : Complementary Determining Region

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : RectoColite Hémorragique

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

SpA : SpondylArthrite

5-ASA : Acide 5-AminoSalicylique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

JAK : Janus Kinase

SA : Spondylarthrite Ankylosante

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

HAS : Haute Autorité de Santé

EMP : Exanthème MaculoPapuleux

HSM : HyperSensibilité Médicamenteuse

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

HSI : HyperSensibilité Immédiate

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

SDRIFE : Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema

ADA : Anti-Drug Antibodies

OR : Odds ratio

IC : Intervalle de Confiance

VZV : Virus Zona Varicelle

CMV : CytoMégaloVirus

HSV : Herpès Simplex Virus

EBV : Epstein-Barr Virus

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

FDA : Food and Drug Administration

DM : Désensibilisation médicamenteuse

TP : Test de Provocation

IV : IntraVeineux

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

MPUP : Matières Premières à usage pharmaceutique

TRA : Test de Remplissage Aseptique

PE : Pharmacopée Européenne

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

SCQIP : Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique

HDJ : Hôpital De Jour

SE : Seringue Electrique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Localisations anatomiques des MICI.....	30
Figure 2 : Principales différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique..	30
Figure 3 : Facteurs de risque à l'origine des MICI	31
Figure 4 : Manifestations cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	34
Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie de Crohn (17)	36
Figure 6 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (31).....	37
Figure 7 : Traitement de la maladie de Crohn.....	43
Figure 8 : Traitement de la rectocolite hémorragique	43
Figure 9 : Classification des spondylarthropathies.....	44
Figure 10 : Traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante	46
Figure 11 : Arbre décisionnel de la SA (29)	47
Figure 12 : Classification des produits biologiques	49
Figure 13 : Évolution des biomédicaments commercialisés en France	50
Figure 14 : Classification des cytokines.....	51
Figure 15 : Structure générale d'un anticorps monoclonal.....	53
Figure 16 : Différents types d'anticorps monoclonaux et historique de leur développement ..	54
Figure 17 : Différences entre un agent biologique et un médicament	58
Figure 18 : Classification des effets indésirables des agents biologiques.....	61
Figure 19 : Les étapes de la réaction d'hypersensibilité de type I (50)	64
Figure 20 : Les 4 grands types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs (51)	66
Figure 21 : Classification actuelle des hypersensibilités médicamenteuses	67
Figure 22 : Chronologie des réactions d'HSM (48).....	67
Figure 23 : Classification de Ring et Messmer	69
Figure 24 : Différences entre la réaction à l'injection et le relargage cytokinique	71
Figure 25 : Différences entre le test de provocation et la désensibilisation.....	79
Figure 26 : Procédés de préparation de médicaments stériles.....	92
Figure 27 : Répartition de la population en fonction de la maladie inflammatoire chronique	109

Figure 28 : Répartition des patients en fonction du sexe et de la pathologie	110
Figure 29 : Sex-ratio des patients atteints de MICI.....	111
Figure 30 : Répartition de l'âge moyen au diagnostic en fonction du sexe	112
Figure 31 : Répartition de l'âge moyen au diagnostic en fonction du type de MICI	112
Figure 32 : Répartition de l'âge moyen à l'initiation d'un protocole d'induction en fonction du sexe et du type de MICI	113
Figure 33 : Place de l'infliximab (REMICADE®) dans la stratégie thérapeutique.....	114
Figure 34 : Place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique parmi les autres anti-TNF α	115
Figure 35 : Répartition par type de réactions d'HS	116
Figure 36 : Répartition des patients en fonction du moment de survenue de la réaction d'HS	117
Figure 37 : Répartition de la symptomatologie clinique lors des réactions d'HS immédiates	118
Figure 38 : Répartition des symptômes cliniques des patients ayant présenté des manifestations respiratoires	119
Figure 39 : Répartition des symptômes cliniques des patients ayant présenté des manifestations gastro-intestinales.....	120
Figure 40 : Répartition des patients en fonction du nombre de cures d'induction de tolérance réalisées	122
Figure 41 : Devenir des patients ayant bénéficié d'induction de tolérance à l'infliximab.....	122
Figure 42 : Comparaison des symptômes cliniques observés à la réaction initiale vs lors des cures d'induction.....	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des anticorps monoclonaux commercialisés en France en fonction de leur indication thérapeutique et de leur structure chimique	56
Tableau 2 : Protocole de désensibilisation à la pénicilline par voie IV	80
Tableau 3 : Protocole de désensibilisation à la pénicilline par voie orale.....	81
Tableau 4 : Exemple de protocole d'induction de tolérance au Rituximab par voie IV (851mg)	82
Tableau 5 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab pour le patient 1 avec un poids de 70kg.....	86
Tableau 6 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab pour le patient 2 pour un poids de 40kg.....	86
Tableau 7 : Protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab des cinq patients.....	87
Tableau 8 : Les différents protocoles d'induction de tolérance médicamenteuse à l'infliximab retrouvés dans la littérature	88
Tableau 9 : Données de stabilité de l'infliximab dans différentes conditions de température et à différentes concentrations	90
Tableau 10 : Synthèse des protocoles de l'Hôpital Nord.....	97
Tableau 11 : Exemple de protocole d'induction de tolérance à l'infliximab	98
Tableau 12 : Non-conformités observées depuis la mise en place de l'activité.....	105

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab	129
Annexe 2 : Tubulure de perfusion CODAN V86 IV Star	130
Annexe 3 : Différents filtres en ligne pour l'administration des médicaments (83).....	131
Annexe 4 : Grille d'habilitation du personnel.....	133

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, de nouvelles thérapies innovantes ont été développées afin de répondre au besoin croissant de traiter les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, d'infections et de maladies tumorales. (1) L'arrivée sur le marché des biothérapies à la fin des années 1990 a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de pathologies pour lesquelles un traitement conventionnel était inefficace. (2) Nous nous intéresserons dans ce travail aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et à la spondylarthrite ankylosante (SA), chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Parmi les biothérapies indiquées dans les maladies inflammatoires chroniques, les anti-TNF α (*Tumor Necrosis Factors*) dont l'infliximab (REMICADE®) représentent un arsenal thérapeutique majeur qui ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de ces maladies. Cependant, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Parmi les plus importants, on retrouve un risque élevé de développer des infections, des réactions hématologiques et des réactions d'hypersensibilité avec ces agents biologiques. (3)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain /murin de type IgG1 dirigé contre le TNF α , protéine produite en excès au cours des MICI et de la SA. Étant donné sa structure, il est responsable de réactions immunologiques pouvant entraîner des réactions immédiates (réactions médiées par les IgE, liées à un relargage cytokinique ou réactions à l'injection) ou des réactions retardées (réactions de type maladie sérique, toxidermies sévères ou exanthème maculopapuleux), limitant son utilisation. (4)

Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à l'infliximab mais pour lesquels cet anti-TNF α est le seul traitement efficace sur le contrôle de leur pathologie peuvent être éligible à un protocole d'induction de tolérance ou de désensibilisation médicamenteuse. Cette stratégie repose sur l'administration de doses faibles progressivement croissantes du médicament et à intervalles de temps rapprochés jusqu'à atteindre une dose cumulée thérapeutique afin de rendre le patient tolérant au médicament. Cependant il s'agit d'un état temporaire nécessitant l'administration continue du médicament en respectant à chaque cure les modalités d'administration du protocole d'induction de tolérance. (5) (6)

Dans un premier temps, nous rappellerons les principes généraux des biothérapies, leurs effets indésirables et leur place dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques. Dans un second temps, nous aborderons le principe de la désensibilisation médicamenteuse et présenterons la mise en place d'un protocole de désensibilisation à l'infliximab à l'Hôpital Nord. Enfin, à travers une étude rétrospective des patients ayant bénéficié d'un protocole d'induction de tolérance à l'infliximab à l'Hôpital Nord, de janvier 2011 à janvier 2023, nous étudierons l'efficacité, le devenir des patients concernés et les limites de cette approche thérapeutique.

**PARTIE I : Biothérapies dans la prise en
charge des maladies inflammatoires
chroniques**

1. Maladies inflammatoires chroniques

1.1 Maladies inflammatoires chroniques en gastro-entérologie

1.1.1 Introduction

Parmi les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), on retrouve essentiellement deux pathologies : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

Les MICI sont des pathologies chroniques qui évoluent par des phases d'activité d'intensité, de durée et de fréquence variables, appelées poussées, alternant avec des périodes de rémission. (7)

Elles se caractérisent par des lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse digestive. On distingue la MC de la RCH par la localisation des atteintes digestives (*Figure 1*)

- Dans la maladie de Crohn, n'importe quel segment du tube digestif (de la bouche à l'anus) peut être atteint par l'inflammation avec une prédominance pour la région iléo-cæcale, partie terminale de l'intestin grêle, avec ou sans atteinte colique. Les lésions rencontrées sont profondes, touchant toute l'épaisseur de la paroi digestive, dites transmursales. Elles sont discontinues c'est-à-dire que l'on retrouve une alternance de segments de muqueuse touchée et de segments de muqueuse saine.
- Dans la rectocolite hémorragique, l'atteinte touche exclusivement la partie basse du rectum et le côlon. Dans cette pathologie, l'intestin n'est jamais touché. Contrairement à la MC, les lésions sont superficielles, mais continues sans intervalle de muqueuse saine. On distingue 3 degrés d'extension :
 - RCH distales : on parle de rectite, lorsque seul le rectum est touché, ou de recto-sigmoïdite, lorsque l'atteinte est située au niveau du rectum et du sigmoïde ;
 - RCH intermédiaires : lorsque les lésions sont localisées uniquement en-deçà de l'angle gauche du côlon ;
 - RCH pancolique : lorsque l'inflammation touche le rectum et la totalité du côlon. (*Figure 2*) (8)

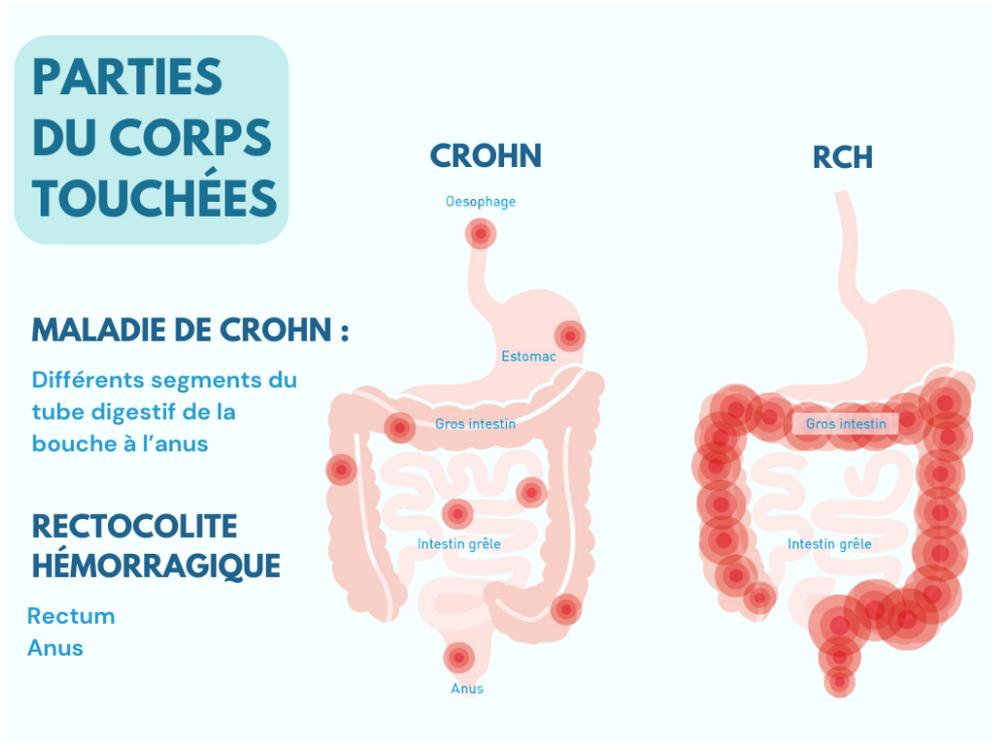


Figure 1 : Localisations anatomiques des MICI

PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LA MALADIE DE CROHN ET LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

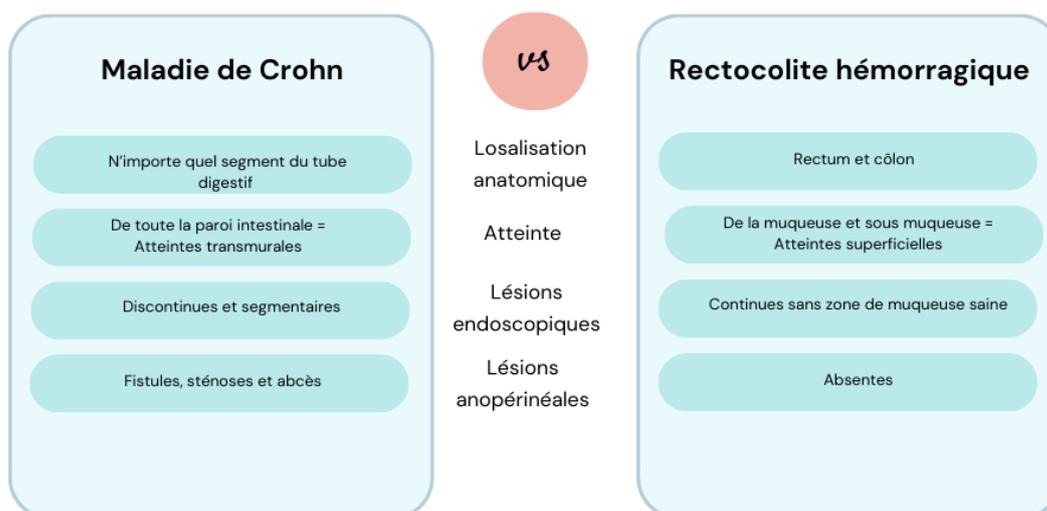


Figure 2 : Principales différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique

1.1.2 Épidémiologie

Les MICI sont plus fréquentes dans les pays développés, avec une incidence plus importante en Europe du Nord, Royaume-Uni et Amérique du Nord. Cependant, ces pathologies sont actuellement en émergence dans les pays en voie de développement notamment en Asie et en Europe de l'Est.

Selon le registre EPIMAD (Registre français des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Nord-Ouest), l'incidence de la MC en France a augmenté, passant de 5,3 cas pour 100 000 habitants en 1988 à 7,6 cas pour 100 000 habitants en 2008. Contrairement à la MC, l'incidence de la RCH est restée constante durant cette même période, s'élevant à 4,4 cas pour 100 000 habitants. En 2015, plus de 200 000 personnes sont atteintes en France de MICI selon la répartition suivante : 60% de maladie de Crohn et 40% de RCH. (9)

Les MICI touchent principalement les sujets jeunes, avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans, mais peuvent survenir à tout âge.

La maladie de Crohn atteint plus fréquemment les femmes, ce qui suggère l'intervention de facteurs hormonaux, contrairement à la RCH qui touche préférentiellement les hommes.

La ou les causes des MICI ne sont pas clairement démontrées mais l'origine semble être multifactorielle et résulte de l'association de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques. (10) (9) (11) (*Figure 3*)

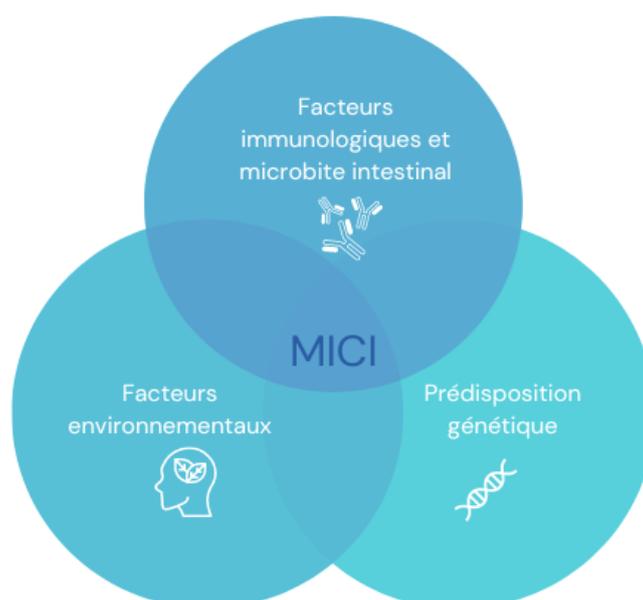


Figure 3 : Facteurs de risque à l'origine des MICI

1.1.3 Facteurs de risque

1.1.3.1 Facteurs immunologiques et implication du microbiote intestinal

Il a été prouvé que chez les patients atteints de MICI, il existe un déséquilibre du microbiote intestinal entraînant un envahissement d'agents inflammatoires au niveau digestif à l'origine d'une sur-expression du système immunitaire. A ce dérèglement s'ajoute une augmentation de la perméabilité intestinale qui favorise le recrutement de cellules inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale favorisé par l'activation excessive de récepteurs membranaires et la production de médiateurs pro-inflammatoires telles que certaines cytokines (IL-1, TNF- α). (10)

1.1.3.2 Facteurs génétiques

Une des hypothèses retenues concernant l'étiologie des MICI résulte d'une prédisposition génétique à développer une réponse inappropriée du système immunitaire vis-à-vis des composants de la flore digestive.

Il existe une agrégation familiale dans les MICI ; on retrouve des antécédents familiaux chez 8 à 12% des patients touchés par une MC ou une RCH. Dans 5 à 23% des cas, les patients souffrant de MICI ont un parent du premier degré atteint de l'une des pathologies. Des études montrent une concordance plus importante chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Cette susceptibilité génétique est d'autant plus marquée dans la MC que la RCH. L'identification de plus de 170 gènes de susceptibilité a permis de prouver une prédisposition génétique aux MICI. Le gène NOD2 ou CARD15 situé sur le chromosome 16, découvert en 2001, est le premier de susceptibilité impliqué dans le développement de ces pathologies. (8) (10) (12) (13)

1.1.3.3 Facteurs environnementaux

De nombreuses études ont prouvé un lien de causalité entre certains facteurs environnementaux et l'apparition de MICI.

Le tabagisme joue un rôle important dans le développement de ces pathologies. En effet, le tabagisme se révèle être un facteur de risque de la maladie Crohn contrairement à la RCH où il a, à l'inverse, un rôle protecteur. (14)

Semblable au tabagisme, l'appendicectomie a prouvé son rôle en tant que facteur protecteur dans l'apparition et l'évolution de la RCH. Inversement, une méta-analyse a révélé une association entre MC et appendicectomie : le risque de développer une MC à la suite d'une appendicectomie est significatif. Ce risque est élevé juste après une appendicectomie mais diminue au fil des années (au-delà de 5 ans après cette intervention chirurgicale). Une erreur de diagnostic entre une appendicite aiguë et MC débutante peut entraîner une discussion de ces résultats et réfute l'appendicectomie comme facteur de risque causal dans la MC. (15)

D'autres facteurs (prise de contraceptifs oraux chez la femme, alimentation, stress, environnement pendant l'enfance, infections périnatales, théorie hygiéniste, virus, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont été identifiés mais leur rôle dans la survenue d'une MICI n'a pas été clairement prouvé. (10)

1.1.4 Symptomatologie

Les manifestations cliniques reposent sur (*Figure 4*) :

- Des troubles digestifs, signes caractéristiques de ces pathologies ; sous la forme de douleurs abdominales et de diarrhées chroniques, fréquentes et en quantité importante, associées à la présence de sang et de glaires dans la RCH. Des lésions anopérinéales de type abcès, fissures, fistules sont retrouvées dans la MC ;
- Des signes généraux : fatigue, fièvre, amaigrissement pouvant aller jusqu'à l'anorexie ;
- Dans 30 à 50 % des cas, on peut retrouver des symptômes extra-digestifs avec :
 - o Des manifestations articulaires : de l'arthralgie à l'arthrite. Il est très fréquent de retrouver chez les patients atteints de MICI une spondylarthrite (SpA) associée. Une SpA peut même précéder l'apparition de la pathologie digestive ;
 - o Des manifestations ophtalmiques : conjonctivite ou inflammation oculaire de type uvéite, kératite ;
 - o Des manifestations cutanéomuqueuses : aphtes buccaux, érythème noueux, *Pyoderma gangrenosum*
 - o Des manifestations hépato-biliaires : cholangite sclérosante primitive (CSP), le plus associée à la RCH. (9) (16)

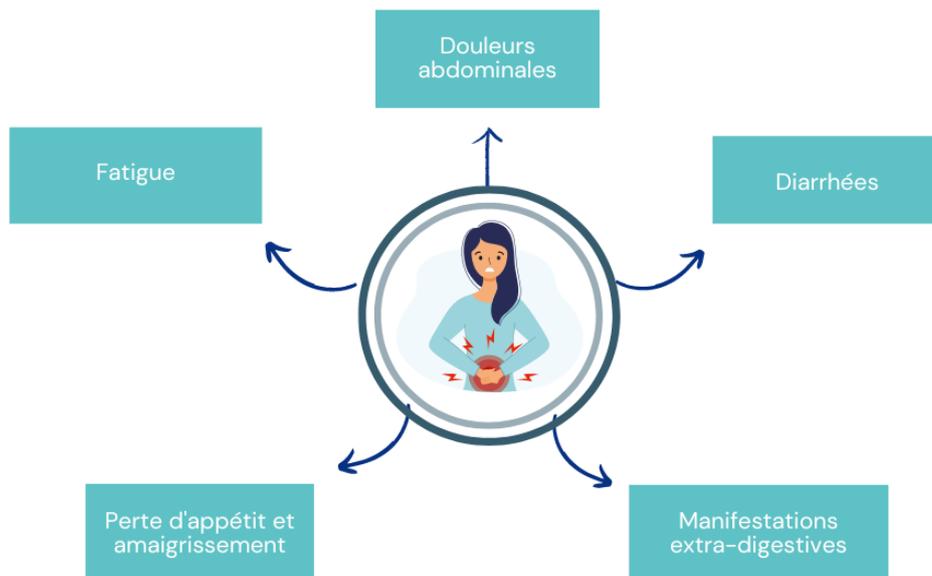


Figure 4 : Manifestations cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1.1.5 Traitement

Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour traiter les MICI, cependant certains médicaments permettent de contrôler durablement l'évolution de la maladie. Ils permettent une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patients.

La prise en charge des MICI est basée sur :

- Un traitement de crise, permettant de limiter la durée des phases de poussées inflammatoires et limiter la symptomatologie ;
- Un traitement de fond, qui prévient l'apparition des poussées et prolonge les phases de rémission en favorisant la cicatrisation des lésions du tube digestif. (16)

La stratégie thérapeutique entre la maladie de Crohn et la RCH diffère. (*Figures 5, 6, 7 et 8*)

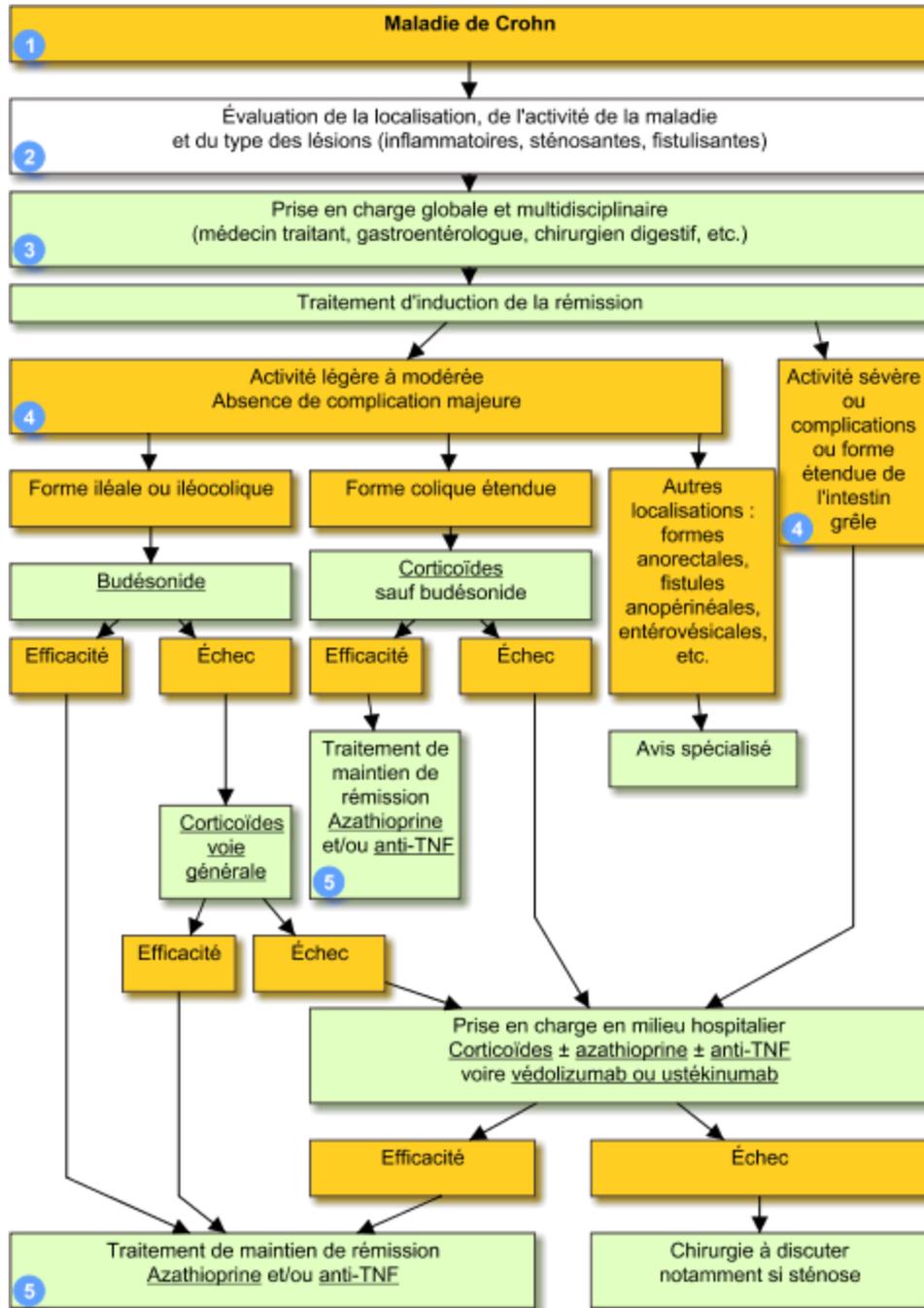


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie de Crohn (17)

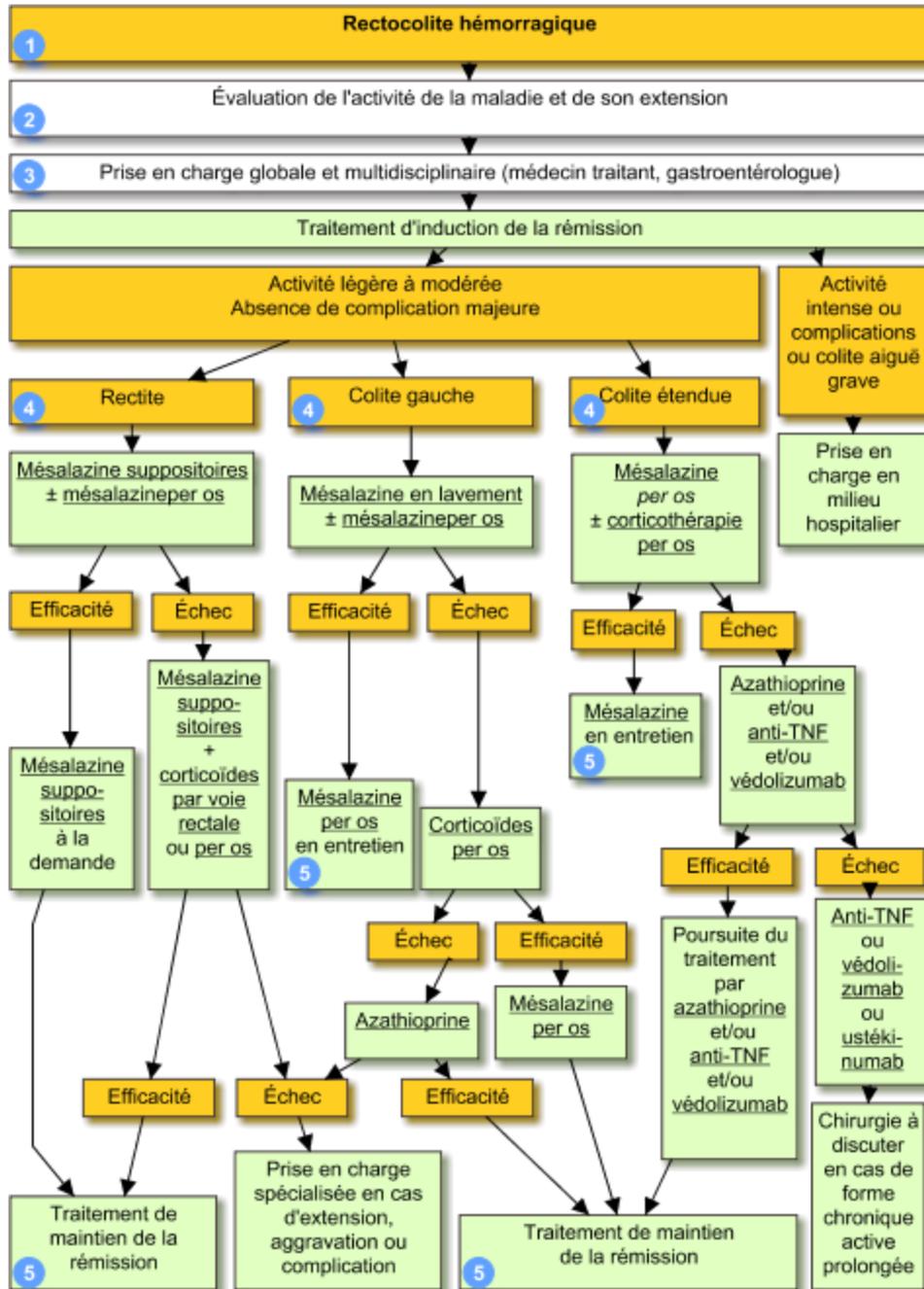


Figure 6 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (31)

1.1.5.1 Traitement anti-inflammatoire

- Les dérivés aminosalicylés

En cas de RCH, les dérivés de l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA ou mésalazine) sont les anti-inflammatoires recommandés et prescrits chez la majorité des patients. Ils ont un intérêt thérapeutique dans le contrôle des poussées d'intensité faible à modérée et dans le traitement d'entretien en cas de colite gauche ou étendue. Ils exercent une action anti-inflammatoire directe sur la muqueuse digestive. (18)

Des effets indésirables sont retrouvés chez plus de 30% des patients traités par la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®), chef de file des aminosalicylés. Elle provoque une importante intolérance digestive et de fortes réactions allergiques, ce qui a conduit les chercheurs à développer des dérivés avec une meilleure tolérance et une efficacité comparable. Il s'agit de la mésalazine (PENTASA®, ROWASA®, FIVASA®) et de l'olsalazine (DIPENTUM®). (19)

L'acide para-aminosalicylique ou 4-ASA (QUADRASA®), sous forme de poudre à usage rectal, est également utilisé dans la RCH.

Lors d'atteinte rectale et du colon gauche, les dérivés aminosalicylés sous forme de lavements rectaux sont utilisés en première intention (PENTASA®). La forme suppositoire est utilisée lorsque seul le rectum est touché. L'association d'une forme orale à une forme rectale permet la prise en charge d'atteinte pancolique et entraîne une diminution du risque de récurrence.

L'intérêt de cette classe thérapeutique est limité pour la maladie de Crohn. Leur utilisation peut être discutée dans les poussées légères coliques de la maladie ou en prévention de rechute après une intervention chirurgicale (résection iléo-caecale). (20)

○ Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés lors de poussées de sévérité moyenne à forte de MICI. (20)

Ils doivent être utilisés avec précaution devant les effets secondaires qu'ils entraînent au long cours. En cas d'inefficacité, il est inutile de poursuivre leur usage au-delà de 2 à 4 semaines. Une utilisation des corticoïdes à dose élevée n'est envisageable que sur de courtes périodes, de quelques semaines ou quelques mois. On limite leur utilisation à 3 mois.

Nous pouvons citer parmi les corticoïdes utilisés :

- Les corticoïdes par voie orale d'action systémique : la prednisone (CORTANCYL®), la prednisolone (SOLUPRED®), la méthylprednisolone (MEDROL®), la dexaméthasone (DECTANCYL®) et la bétaméthasone (CELESTENE® et BETNESOL®). Il existe également le budésonide (ENTOCORT® et MIKICORT®), corticoïde qui agit majoritairement au niveau de l'iléon et sa forme galénique gastro-résistante permet une libération prolongée dans l'iléon et le côlon ascendant. Il est utilisé en première intention dans les poussées iléo-caecale de sévérité faible à modérée de la MC.
- Les corticoïdes utilisés par voie rectale : la bétaméthasone (BETNESOL®), indiquée dans les formes rectales ou lors d'atteintes du côlon gauche. (20)

1.1.5.2 Traitement immunomodulateur

Parmi les immunomodulateurs on retrouve :

- L'azathioprine (IMUREL®), appartenant à la classe des immunosuppresseurs, indiqué dans la prise en charge des MICI dans les formes modérées et sévères chez les patients ayant nécessité une corticothérapie. La réponse thérapeutique n'est obtenue qu'après quelques semaines voire quelques mois, il ne s'agit donc pas d'un traitement d'urgence.
- Le méthotrexate (IMETH®, NORDIMET®, METOJECT®, IZIXATE®), agent antifolique aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, utilisé dans la maladie de Crohn, mais dont l'efficacité thérapeutique n'est pas démontrée dans la RCH.
- Lors de poussée de RCH, la ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUM®) peut être une alternative thérapeutique, mais elle n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. (22)

Les immunomodulateurs sont utilisés en traitement de fond, ils permettent de réguler l'immunité des patients et à long terme de réduire l'inflammation causée par ces deux maladies.

1.1.5.3 Biothérapies

L'arrivée sur le marché des biothérapies a révolutionné la prise en charge des patients atteints de MICI.

○ Les anticorps monoclonaux

Quatre anticorps monoclonaux entrent dans la stratégie thérapeutique de la MC et de la RCH.

- Deux anti-TNF α : Infliximab (INFLECTRA[®], REMICADE[®], REMSIMA[®], FLIXABI[®], ZESSLY[®]) et Adalimumab (AMGEVITA[®], AMSPARITY[®], HUKYNDRA[®], HULIO[®], HUMIRA[®], HYRIMOZ[®], IDACIO[®], IMRALDI[®], YUFLYMA[®]) : ces deux anticorps inhibent l'action du TNF α par liaison aux formes solubles et membranaires du TNF α bloquant la cascade inflammatoire.
- Une anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: Védolizumab (ENTYVIO[®]). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible spécifiquement l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, ayant un rôle dans le passage des lymphocytes vers les tissus inflammatoires de la muqueuse digestive. Le recrutement de ces cellules immunitaires est amplifié dans les MICI majorant ainsi l'inflammation intestinale. (21)
- Un inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 : Ustékinumab (STELARA[®]). Cet anticorps monoclonal entièrement humain se lie aux IL-12 et IL-23 ce qui bloque la fixation avec leur récepteur cellulaire de surface IL-12R β 1 et empêche l'action inflammatoire. (17)

Un 5^{ème} anticorps peut être utilisé dans la RCH : Golimumab (SIMPONI[®]), anticorps monoclonal humain inhibiteur du TNF α . Il est indiqué dans les formes modérée à sévère, chez les patients adultes n'ayant obtenu de réponse adéquate à un traitement conventionnel (corticothérapie et/ou immunosuppresseurs), ou en cas d'effet secondaire ou de contre-indication. (22)

- Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique

Les anti-TNF α sont le plus souvent utilisés en deuxième intention après échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Ils ont une place en première ligne dans les formes sévères des MICI (lésions endoscopiques profondes) ou lors de complications (abcès ano-périnéal ou fistules). (23)

L'infliximab et l'adalimumab sont indiqués dans les formes modérées à sévères de MC ou de RCH. Seul l'infliximab a l'AMM dans la MC fistulissante.

Le védolizumab est indiqué dans les formes modérées à sévères de MC ou de RCH non contrôlée par un traitement conventionnel ou par un anti-TNF α ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces médicaments.

L'ustékinumab est utilisé en 3^{ème} intention dans les formes modérées à sévères de l'adulte en échec aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF α ou au védolizumab.

1.1.5.4 Thérapies ciblées : Les inhibiteurs des Janus kinases ou anti-JAK

Filgotinib (JYSELECA®), Tofacitinib (XELJANZ®) et Upadacitinib (RINVOQ®) ont l'AMM dans la prise en charge de la RCH. Ce sont des inhibiteurs des enzymes intervenant dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Ils sont utilisés par voie orale à la différence des AC monoclonaux utilisés par voie injectable. Upadacitinib est en attente d'évaluation à long terme dans la MC.

1.1.5.5 Médicament de thérapie innovante

Darvadstrocel (ALOFISEL®), médicament de thérapie innovante (MTI) catégorie produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches humaines adipeuses allogéniques expansées, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la MC luminale non ou légèrement active pour le traitement des fistules périanales complexes mais non compliquées et après réponse inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie dans les 6 mois précédents. (24)

1.1.5.6 Autres traitements selon les besoins

Des antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine) peuvent être utilisés pour la prise en charge des localisations ano-rectales de la maladie de Crohn. Leur efficacité n'a pas été prouvée dans la RCH mis à part lors de complications infectieuses.

La fréquence et l'importance des diarrhées peuvent être à l'origine une carence nutritionnelle. Une supplémentation en fer, acide folique, zinc, magnésium, vitamines... peut être nécessaire, par voie orale ou intraveineuse. Chez l'enfant, il faut parfois recourir à la nutrition entérale, exclusive ou en complément.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN

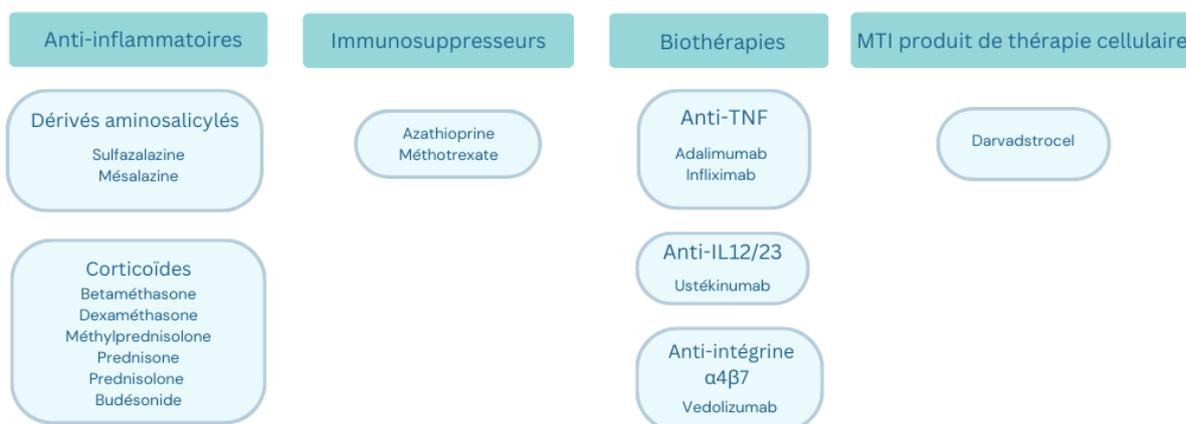


Figure 7 : Traitement de la maladie de Crohn

TRAITEMENT DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

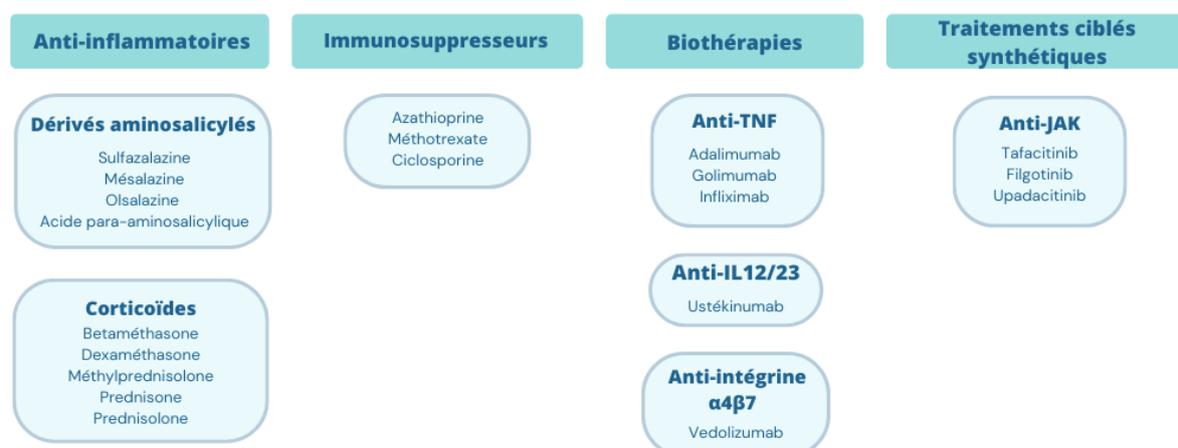


Figure 8 : Traitement de la rectocolite hémorragique

1.2 Maladie inflammatoire en rhumatologie : Spondylarthrite ankylosante (SA)

1.2.1 Introduction

La spondylarthrite ankylosante est la forme emblématique et la plus fréquente des spondyloarthrites. Les spondyloarthrites (SpA), anciennement appelées spondylarthropathies sont des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. Elles se manifestent par des atteintes articulaires associées à des atteintes extra articulaires : oculaires (uvéïte ou inflammation de l'œil), digestives (MICI) et cutanées (psoriasis ou inflammation de la peau).

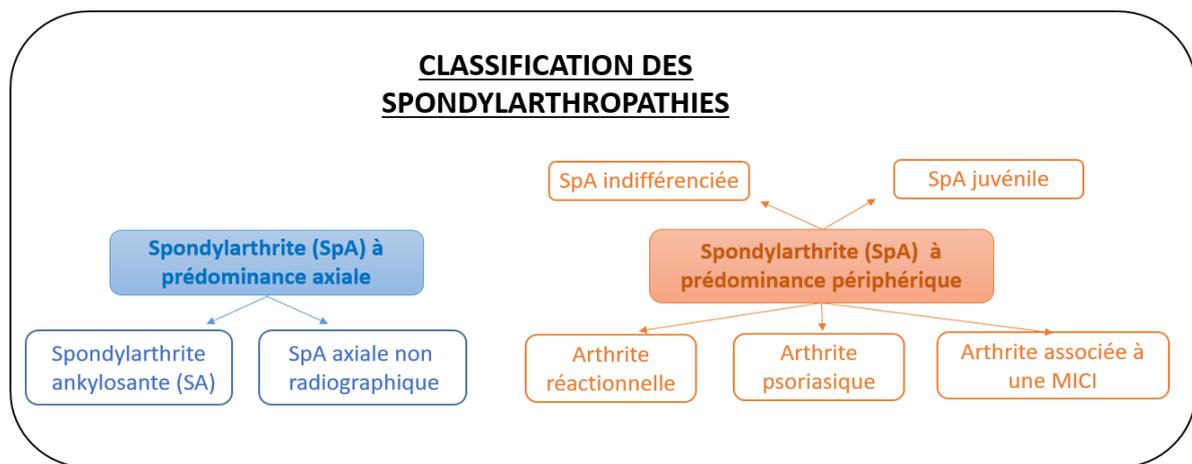


Figure 9 : Classification des spondylarthropathies

Elles sont divisées en deux groupes :

- SpA à prédominance axiale, touchant principalement les articulations sacro-iliaques et/ou du rachis, comprenant deux sous-groupes : la spondylarthrite ankylosante (SA) et la SpA axiale non radiographique
- SpA à prédominance périphérique caractérisée par des atteintes des articulations périphériques notamment des dactylites (inflammation des articulations des doigts et des orteils), arthrites et enthésites (inflammation des zones d'insertion des tendons, ligaments et capsules articulaires sur l'os). Dans ce groupe, on retrouve la SpA juvénile, arthrite réactionnelle, arthrite psoriasique, arthrite associée à une MICI ou encore une SpA indifférenciée. (Figure 9) (25)

1.2.2 Épidémiologie

La SA touche des sujets jeunes : les premiers symptômes débutent vers l'adolescence ou vers le début de l'âge adulte avec un pic d'incidence entre 15 et 30 ans. Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 30 ans chez 80% des patients atteints de SA. Elle prédomine chez les hommes avec un ratio homme/femme de 2/1.

Elle touche 0.1 à 0.4% de la population mondiale.

La prévalence de cette maladie est corrélée avec la prévalence du gène HLA B27. (13) (38) (39)

1.2.3 Symptomatologie

Les patients atteints de SA présentent des douleurs articulaires et rachidiennes d'horaires inflammatoires, se manifestant principalement la nuit. Elles diminuent voire disparaissent avec la pratique d'une activité physique et sportive et sont majorées au repos. L'inflammation au niveau des tendons et des articulations cause une raideur avec un dérouillage matinal.

30 à 50% des patients présentent des manifestations périphériques (arthrite ou enthésites) asymétriques et localisées au niveau des membres inférieurs. (25)

1.2.4 Traitement

La prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante nécessite la combinaison d'un traitement non médicamenteux et d'un traitement médicamenteux. (28) (*Figure 10 et 11*)

1.2.4.1 Traitement non médicamenteux

Il repose sur la pratique d'une activité physique régulière, des séances de rééducation par un kinésithérapeute, crénothérapie (cure thermale) et éducation thérapeutique du patient.

1.2.4.2 Traitement médicamenteux

L'objectif du traitement médicamenteux vise à réduire les douleurs et la raideur matinale, à limiter l'inflammation et éviter la survenue de complications.

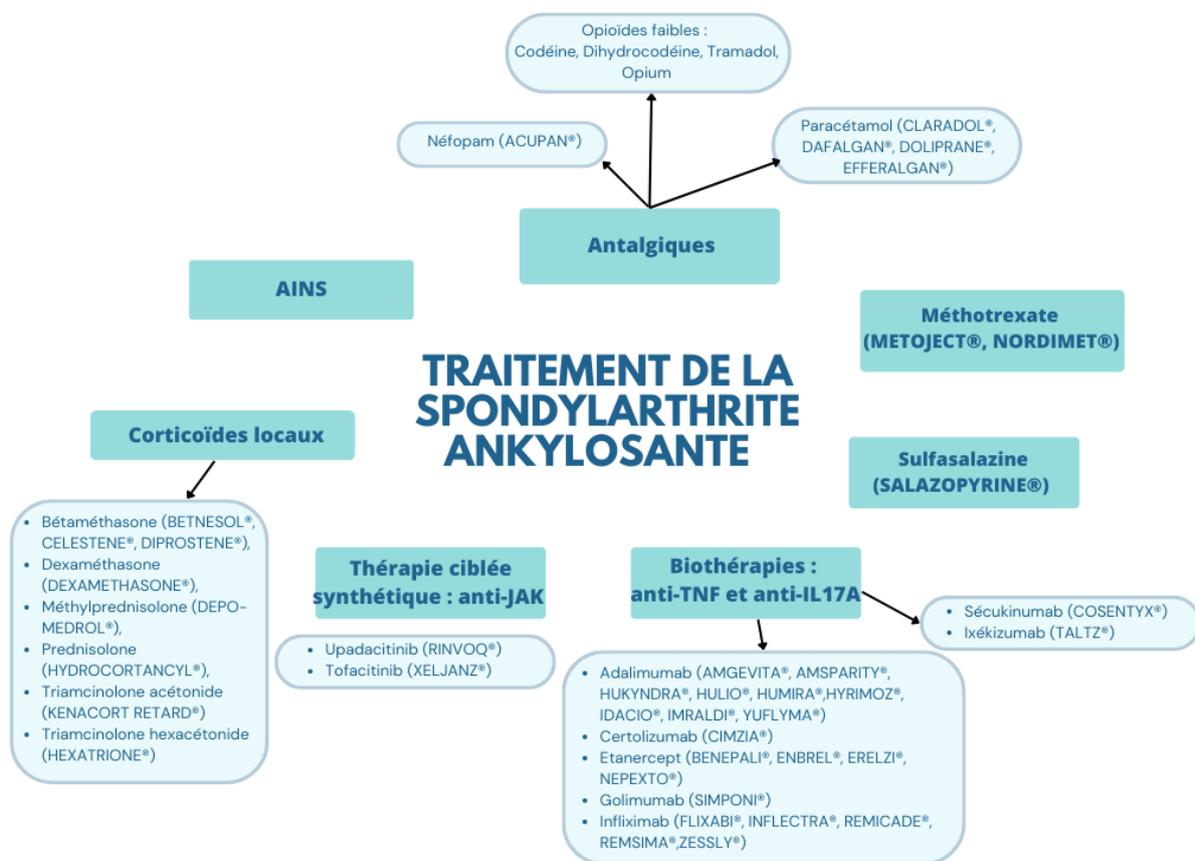


Figure 10 : Traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante

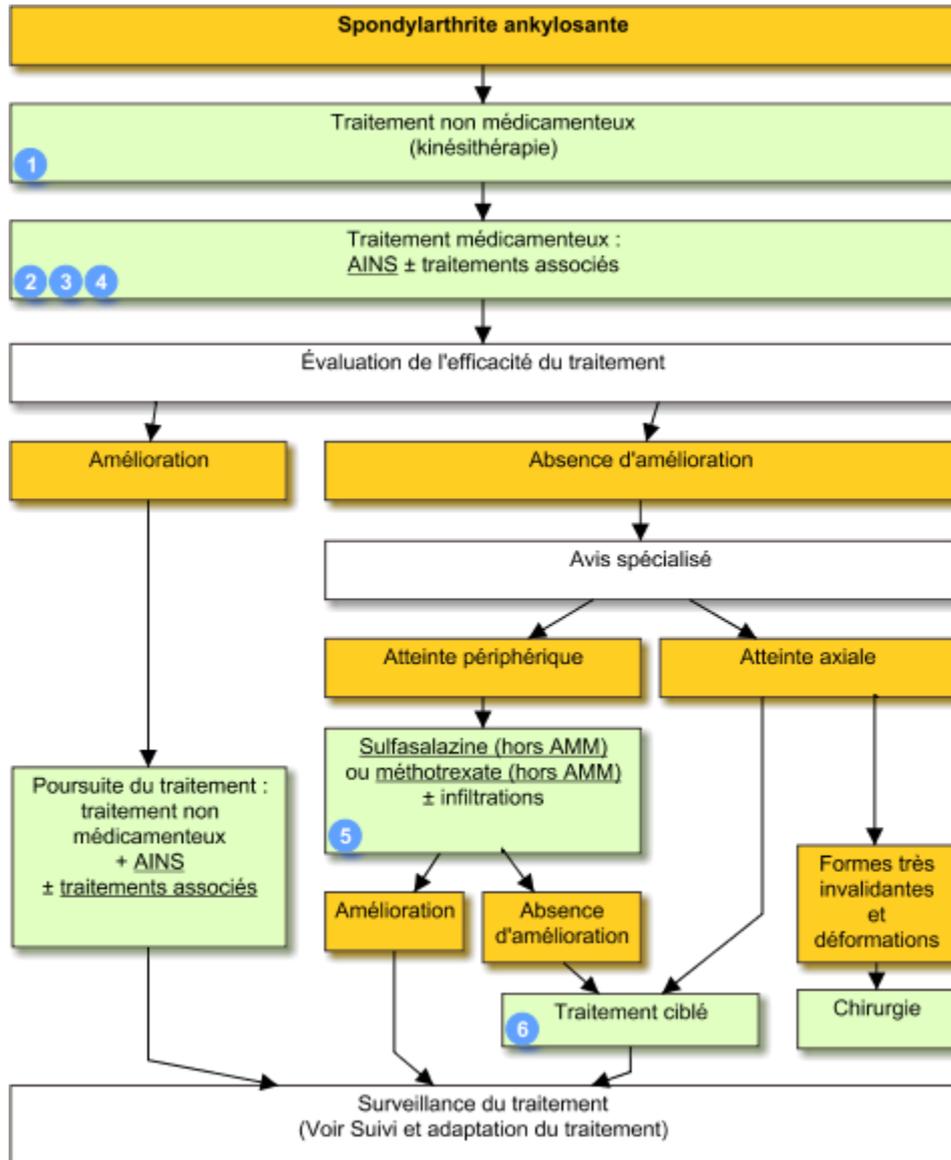


Figure 11 : Arbre décisionnel de la SA (29)

En cas de poussée de la maladie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en première intention.

Des protecteurs gastriques de type inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent coprescrits devant l'importance des troubles gastriques induits par les AINS. En effet, les AINS provoquent de nombreux effets secondaires gastro-intestinaux mais également cardiovasculaires limitant leur utilisation à long terme.

Des variations d'efficacité et de tolérance peuvent s'observer selon les patients, il convient de changer d'AINS en cas d'échec thérapeutique ou d'effet indésirable.

Chez 50% des patients l'utilisation d'AINS seul ne permet pas de contrôler les symptômes et il est nécessaire d'y associer des antalgiques de type paracétamol, néfopam (antalgique d'action centrale) ou opiacés, qui n'ont pas d'efficacité sur la composante inflammatoire. (26)

Des infiltrations intra-articulaire ou péri-articulaire de corticoïdes sont une option thérapeutique. Ils ont une action anti-inflammatoire ciblée et locale.

La sulfasalazine et le méthotrexate sont utilisés en traitement de fond dit conventionnel de la SA. Leur efficacité a été prouvée dans les atteintes périphériques même s'ils n'ont pas obtenu d'AMM dans cette indication. En revanche, ils n'agissent pas sur les formes axiales de SA.

En cas d'intolérance ou d'échec aux lignes thérapeutiques de première intention, les traitements de recours sont les anti-TNF- α (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab) et des inhibiteurs de l'IL-17A (sécukinumab, ixékizumab). Selon la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) d'octobre 2021, les anti-TNF sont recommandés dans la spondylarthrite ankylosante active sévère en cas de réponse inadéquate (échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à un traitement conventionnel. Les anti-IL-17A sont des options de traitement après échec anti-TNF- α . (30)

Chez des patients n'ayant pas répondu à un anti-TNF et/ou à un anti-IL17A, il est possible en 3ème ligne ou plus d'instaurer un inhibiteur des JAK. L'upadacitinib et le tofacitinib ont l'AMM dans la spondylarthrite ankylosante

Enfin, les patients atteints par une forme très invalidante de cette pathologie peuvent avoir recours à des interventions chirurgicales. (29)

2. Biothérapies : Généralités

2.1 Définition

Les biothérapies correspondent à l'utilisation de médicaments produits par un organisme issu du vivant à des fins thérapeutiques, à l'aide de biotechnologies. Autrement dit, il s'agit d'un traitement basé sur l'utilisation de médicaments biologiques ou biomédicaments. (31)

D'après l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), 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 ». (32)

2.2 Évolution des biothérapies

Ce terme de biothérapie est relativement vaste, il regroupe de nombreux agents biologiques notamment les facteurs de croissance, les hormones, les enzymes, les vaccins, les anticorps thérapeutiques, les protéines de fusion etc... Ces différents produits biologiques sont représentés dans la *figure 12* ci-dessous.

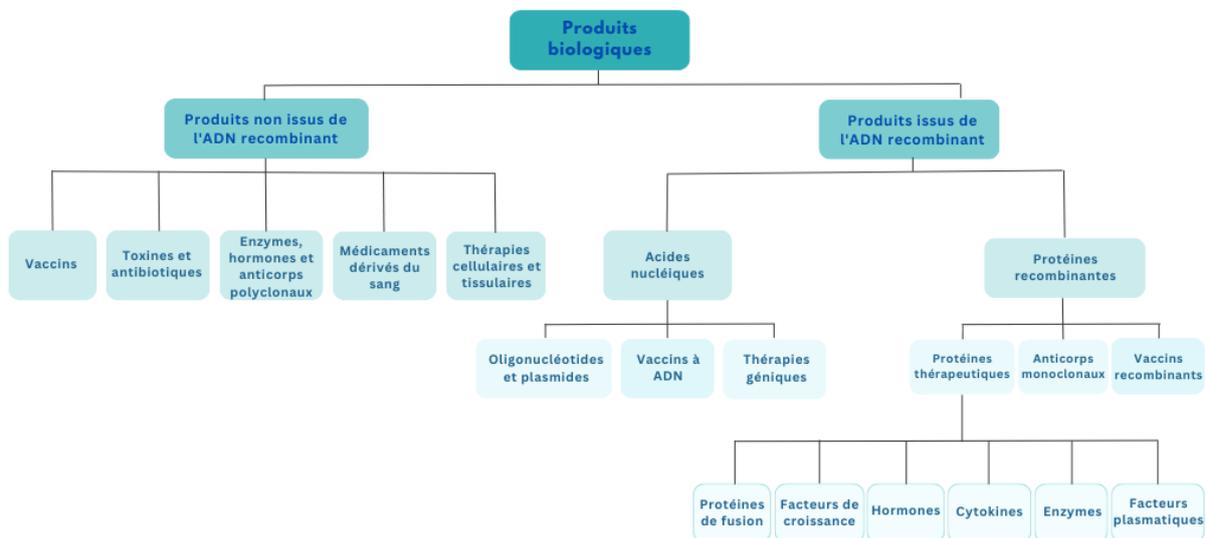


Figure 12 : Classification des produits biologiques

C'est au cours du XX^{ème} siècle, en 1980, que le premier biomédicament voit son apparition en France. Il s'agit de l'insuline recombinante synthétisée par des organismes vivants tels que des bactéries, alors qu'elle était initialement produite à partir de pancréas de porcs ou de bœufs.

Une vingtaine d'années plus tard, de nouveaux biomédicaments sont développés afin de traiter des pathologies à fort besoin médical non satisfait.

En effet, le marché des médicaments biologiques est en pleine croissance ; au 31 mai 2014, en France on compte 173 biomédicaments disponibles sur le marché, d'après l'étude du comité Biotechnologie de Santé du LEEM (organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France). (33) (Figure 13)

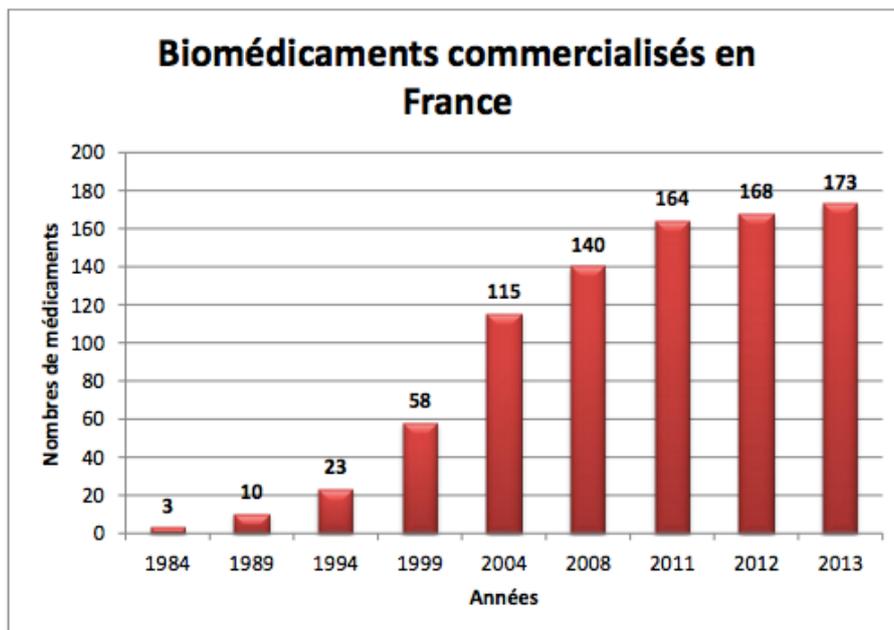


Figure 13 : Évolution des biomédicaments commercialisés en France (33)

Ces médicaments issus des biotechnologies, englobent les cytokines, les protéines de fusion et les anticorps monoclonaux.

2.2.1 Cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles ou membranaires sécrétées, en réponse à divers stimuli, par des cellules immunitaires. Elles ont le rôle de médiateurs et régulateurs des processus immunitaires.

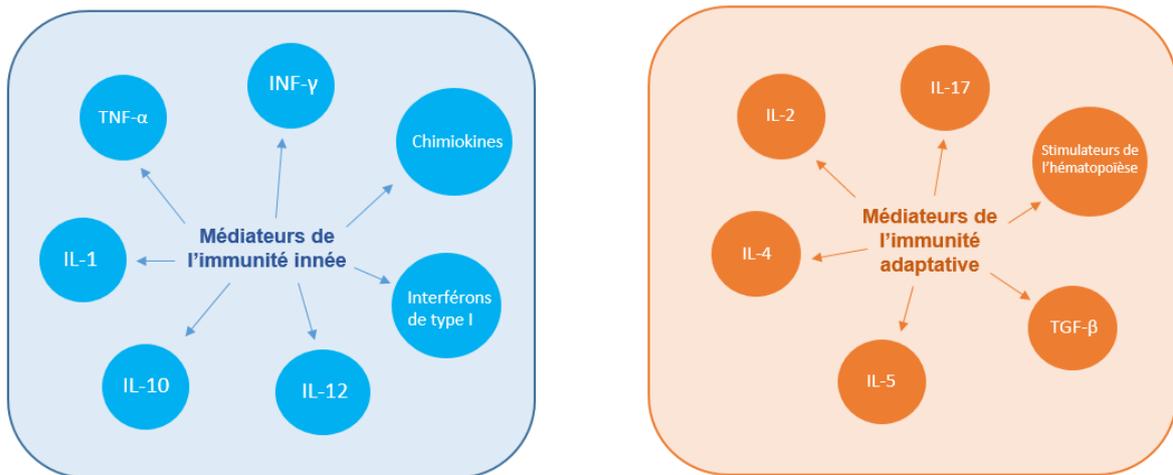


Figure 14 : Classification des cytokines

On trouve parmi les cytokines :

- Les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF ou *Tumor Necrosis Factors*) : TNF α (*Tumor Necrosis Factors α*), cytokine pro inflammatoire et ayant des propriétés d'immunorégulation
- Les interleukines (IL) : IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12
- Les chimiokines : responsables de la migration des leucocytes
- Les interférons (IFN)
- Les stimulateurs de l'hématopoïèse
- Les facteurs de croissance (GFs ou *Growth Factors*) dont le TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) (1) (Figure 14)

2.2.2 Protéines de fusion (récepteurs solubles pour les cytokines ou ligands cellulaires solubles)

Une protéine de fusion est une protéine recombinante obtenue par fusion de différentes protéines naturelles ou de parties de protéines.

Parmi les protéines de fusion utilisées en thérapeutique, on retrouve :

- TNF- α RII (étanercept), protéine de fusion résultant de l'association du récepteur soluble du TNF- α avec un fragment Fc d'une immunoglobuline humaine G1 (IgG1), inhibant l'activité biologique du TNF en bloquant la liaison de ce facteur à ses récepteurs de surface. (34)
- CTLA4-Ig (abatacept), protéine de fusion résultant de l'association du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) avec un fragment Fc d'une IgG1, bloquant l'interaction CD28–CD80/CD86. (35)
- Antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (anakinra), agit comme une protéine de fusion, en inhibant de façon compétitive la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI) bloquant ainsi l'activité biologique de l'IL-1. (36) (1)

2.2.3 Les anticorps monoclonaux

2.2.3.1 Structure

Les anticorps (AC) sont des protéines de l'immunité humorale, aussi appelés immunoglobulines (Ig). Ils sont produits par les lymphocytes en présence d'un antigène.

Les anticorps ont tous la même structure en forme de Y. Un anticorps est constitué de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (H) identiques et deux chaînes légères (L) identiques, reliées entre elles par des ponts disulfures.

Les chaînes lourdes et légères possèdent des régions variables et des régions constantes. Le paratope, site de fixation de l'antigène spécifique, désigne l'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde (VH) et le domaine variable adjacent porté par une chaîne légère (VL). La partie de l'antigène se fixant à l'anticorps est appelée épitope. De plus, les régions constantes des chaînes lourdes définissent l'isotype, c'est-à-dire la catégorie d'immunoglobuline à laquelle appartient l'anticorps. (*Figure 15*) (37)

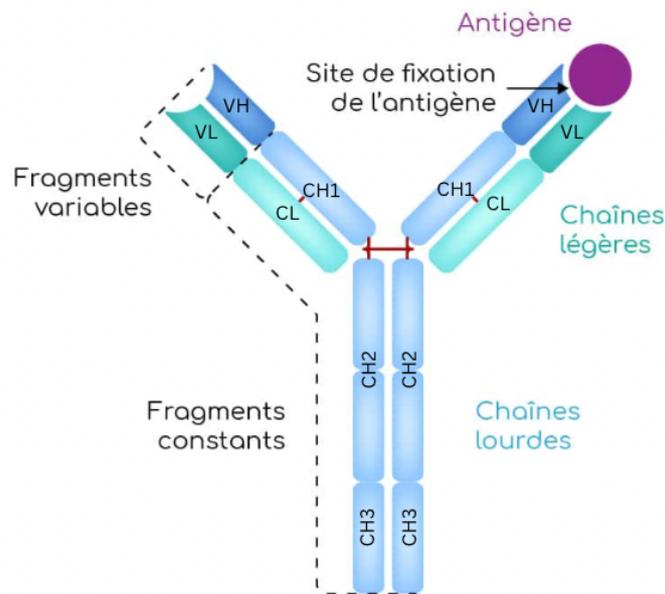


Figure 15 : Structure générale d'un anticorps monoclonal (37)

2.2.3.2 Production d'anticorps monoclonaux

En 1975, Georges Köhler et César Milstein ont élaboré la technique de production d'anticorps monoclonaux de première génération à partir d'hybridomes d'origine murine. (38)

Le principe de la génération d'hybridomes repose sur la fusion d'un lymphocyte B de souris avec une cellule tumorale extraite d'un myélome. Ces hybridomes ont les propriétés sécrétrices d'anticorps des cellules B activées et celle d'immortalité des cellules de myélome. Le succès de cette technique a permis de développer des anticorps monoclonaux de souris contre une importante diversité d'antigènes. Cependant, ces anticorps d'origine murine étaient à l'origine de la production d'anticorps anti-anticorps de souris (HAMA ou *Human Anti-Mouse Antibody*), conduisant à une perte d'efficacité thérapeutique et l'apparition d'effets secondaires dus à la présence de complexes immuns (réactions allergiques).

D'autres générations d'anticorps ont par la suite été développés : chimériques puis humanisés et enfin humains.

En effet, c'est en 1984, que naissent les anticorps chimériques ; les parties constantes d'une IgG humaine sont greffées sur les parties variables VH et VL d'un anticorps monoclonal murin réduisant leur immunogénicité et augmentant leur demi-vie.

En 1986, le muromomab-CD3 est le premier anticorps monoclonal murin commercialisé et utilisé en thérapeutique dans la prévention du rejet de greffe.

Afin de diminuer la séquence murine des anticorps chimériques dans le but de réduire leur immunogénicité tout en gardant leur spécificité de liaison à l'antigène, les anticorps humanisés sont développés. Un anticorps est dit humanisé lorsque les régions hypervariables (CDR ou *Complementary Determining Region*) d'un anticorps murin sont insérées sur un anticorps humain. On dit qu'il est à 90% humain.

Enfin apparaissent les anticorps entièrement humains. Cette dernière catégorie d'anticorps est issue du criblage de banques de phages qui exprime des régions VH et VL de souris transgéniques n'exprimant que des gènes d'Ig d'origine humaine ou des régions VH et VL entièrement humaines. La structure 100% humaine a l'avantage de diminuer l'immunogénicité en limitant le risque de développement d'anticorps humains anti-souris retrouvés lors de l'utilisation des anticorps chimériques et humanisés et d'augmenter leur demi-vie. (39–41) (Figure 16)

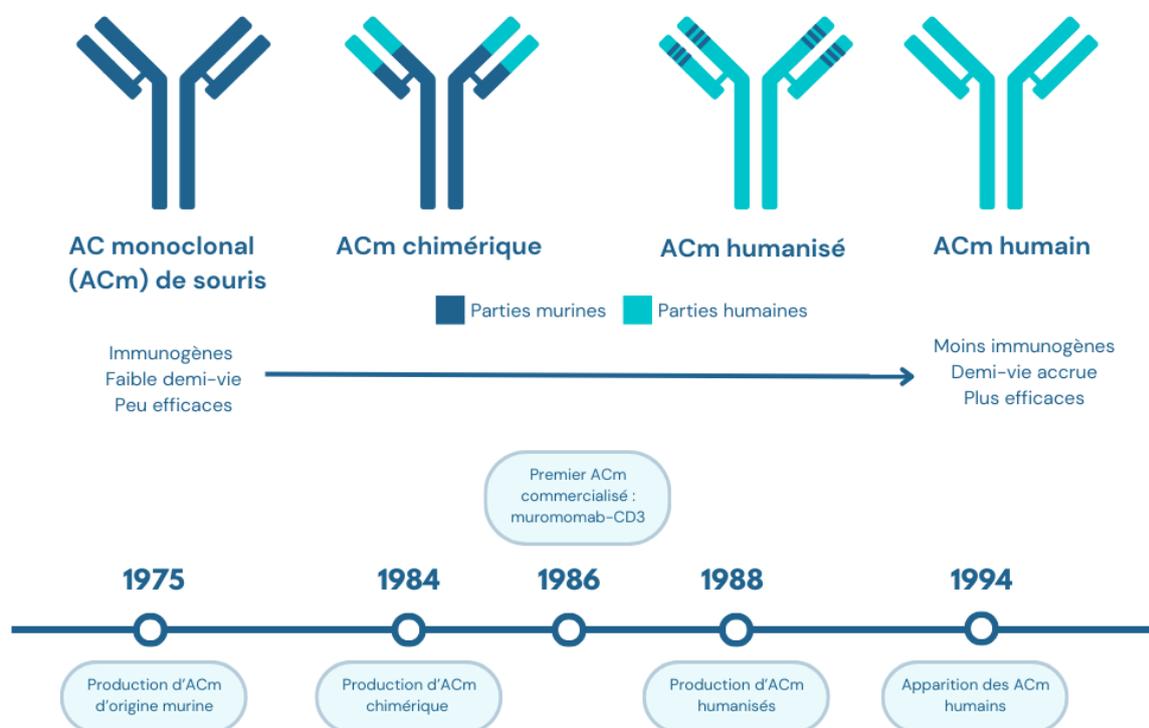


Figure 16 : Différents types d'anticorps monoclonaux et historique de leur développement

2.2.3.3 Classification des anticorps

On retrouve les anticorps dirigés contre :

- Des protéines solubles comme les cytokines : anti-TNF α (infliximab ou adalimumab), anti-IL-2 (daclizumab)
- Des molécules de surface cellulaire : anti-CD20 (rituximab) ; anti-récepteur IL-2 (basiliximab), anti-LFA-1 (efalizumab)
- Les IgE (omalizumab)
- Des antigènes tumoraux : EGFR ou *Epidermal Growth Factor Receptor* (cetuximab, AC dirigé contre le récepteur de l'EGFR ou le trastuzumab anti-HER2) (1)

Les anticorps monoclonaux représentent la part des agents biologiques la plus importante, soit 40 % du marché des biomédicaments avec un taux annuel de croissance d'environ 14% en 2010. (42)

Les anticorps monoclonaux commercialisés en France sont reportés dans le *tableau 1* ci-dessous. (43)

INDICATION THERAPEUTIQUE	AC MURIN	AC CHIMERIQUE	AC HUMANISÉ	AC HUMAIN
REJET DE GREFFE		BASILIXIMAB	DACLIZUMAB	
MALADIES CARDIOVASCULAIRES		ABCIXIMAB	AVELUMAB ATEZOLIZUMAB INOTUZUMAB	ALIROCUMAB
CANCERS	IBRITUMOMAB TIUXÉTAN BLINATUMOMAB	RITUXIMAB CETUXIMAB BRENTUXIMAB DINUTIXIMAB ISATUXIMAB	TRASTUZUMAB SACITUZUMAB OBINUTUZUMAB GEMTUZUMAB ALEMTUZUMAB BEVACIZUMAB PERTUZUMAB MEPOLIZUMAB MOGAMULIZUMAB POLATUZUMAB TAFASITAMAB TOCILIZUMAB	EMFORTUMAB NIVOLUMAB IPILIMUMAB PANITUMUMAB OFATUMUMAB DARATUMUMAB DURVALUMAB RAMUCIRUMAB REMELIMUMAB (AAP)
INFECTIONS		SILTUXIMAB	PALIVIZUMAB IBALIZUMAB	SOTROVIMAB BEZLOTOXUMAB TIXAGEVIMAB CILGAVIMAB

INDICATION THERAPEUTIQUE	AC MURIN	AC CHIMERIQUE	AC HUMANISÉ	AC HUMAIN
MALADIES INFLAMMATOIRES		INFLIXIMAB	CERTOLIZUMAB ECULIZUMAB OMALIZUMAB EFALIZUMAB BIMÉKIZUMAB RISANKIZUMAB TILDRAKIZUMAB VEDOLIZUMAB	BRODALUMAB ADALIMUMAB GOLIMUMAB DUPILUMAB ANIFROLUMAB BELIMUMAB CANAKINUMAB GUSELKUMAB TRALOKINUMAB USTÉKINUMAB
MALADIES METABOLIQUES				EVOLOCUMAB TEPROTUMUMAB (AAC)
MALADIES RESPIRATOIRES (ASTHME)			BENRALIZUMAB RESLIZUMAB	TÉZÉPÉLUMAB
MALADIES OSSEUSES			ROMOSUZUMAB	BUROSOMAB DENOSUMAB

INDICATION THERAPEUTIQUE	AC MURIN	AC CHIMERIQUE	AC HUMANISÉ	AC HUMAIN
MALADIES NEUROLOGIQUES (MIGRAINE, NEUROMYELITE OPTIQUE, SCLEROSE EN PLAQUE)			EPTINEZUMAB FREMANEZUMAB GALCANEZUMAB INEBILIZUMAB NATALIZUMAB OCRÉLIZUMAB	ERENUMAB
MALADIES GENETIQUES				LANADELUMAB
PATHOLOGIES OPHTALMIQUES			RANIBIZUMAB	
PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES	BÉSILÉSOMAB			

Tableau 1 : Répartition des anticorps monoclonaux commercialisés en France en fonction de leur indication thérapeutique et de leur structure chimique

L'innovation dans ce domaine pousse les médecins à une meilleure compréhension de l'immunologie, à une identification plus précise des molécules intervenants dans l'inflammation et lors des mécanismes tumoraux et à une caractérisation des différentes techniques de biotechnologie ayant permis la production de ces composés.

2.3 Indications

Les biothérapies sont utilisées dans de nombreuses pathologies et ont une place primordiale dans le traitement des maladies inflammatoires et des maladies tumorales. Leur action ciblée et directe les rend ainsi supérieures aux alternatives thérapeutiques notamment aux immunosuppresseurs et aux cytotoxiques. (1)

Nous nous sommes concentrés sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et sur les maladies rhumatismales (plus particulièrement à la spondylarthrite ankylosante) qui concernent les patients de notre étude en partie 3.

2.4 Effets indésirables des biothérapies

Les biothérapies sont des agents biologiques qui ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires cependant ils suscitent des préoccupations notamment pour les effets secondaires qu'ils entraînent.

2.4.1 Différences principales entre un agent biologique et un médicament

Les agents biologiques sont des protéines semblables aux protéines humaines, à la différence des médicaments qui eux sont des composés chimiques de petite taille et de faible poids moléculaire. Afin d'éviter le passage dans le tractus digestif, ils sont uniquement administrés par voie parentérale. Au même titre que les protéines humaines, les protéines biologiques sont transformées dans l'organisme mais ne subissent pas de métabolisation. (*Figure 17*)

Ces différences permettent de distinguer les effets indésirables produits par les médicaments de ceux provoqués par les agents biologiques. (1)

DIFFERENCES ENTRE UN AGENT BIOLOGIQUE ET UN MÉDICAMENT

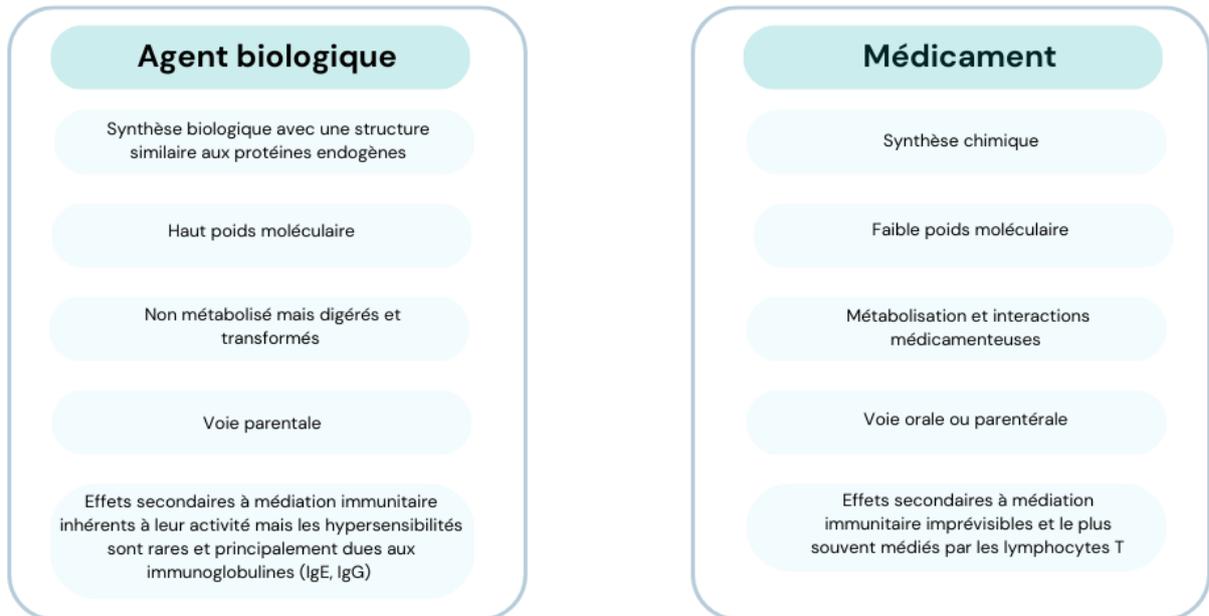


Figure 17 : Différences entre un agent biologique et un médicament

2.4.2 Classification des effets indésirables des médicaments

Pour une meilleure compréhension des effets secondaires liés aux biothérapies, il est important de comprendre la classification des effets indésirables des médicaments.

Devant l'hétérogénéité clinique des effets indésirables des médicaments, il convient de les classer selon leur mode d'action :

- Les réactions de type A « Augmented » sont liées à l'activité pharmacologique de la molécule active et sont prévisibles. On peut citer l'exemple de saignements sous anticoagulants ;
- Les réactions de type B « Bizarre » sont l'inverse des réactions de type A, elles ne sont pas prédites par la pharmacologie de la molécule et sont donc imprévisibles. Elles sont dues à des réactions d'hypersensibilité, faisant ainsi intervenir une composante du système immunitaire. Elles représentent 16% des réactions secondaires induites après initiation d'un traitement, avec pour exemple un exanthème maculopapuleux (EMP) ou un choc anaphylactique ;
- Les réactions de type C « Chemical » sont dues à la structure chimique du médicament ainsi qu'à son métabolisme, par exemple la toxicité hépatique liée au paracétamol ;
- Les réactions de type D « Delayed » sont dites retardées, dont les effets apparaissent plusieurs années après la prise du médicament. Citons l'exemple de l'association entre le traitement par cyclophosphamide et l'apparition de cancer de la vessie ;
- Les réactions de type E « End of the treatment » sont des réactions qui interviennent après l'arrêt du médicament. Exemple : épilepsie après interruption d'un antiépileptique.

Le mécanisme d'action, la structure chimique, le métabolisme, l'immunogénicité diffèrent entre les médicaments et les agents biologiques. Ces différences imposent une classification spécifique des effets secondaires des agents biologiques. (1)

2.4.3 Classification des effets indésirables des biothérapies

Les biothérapies sont de véritables enjeux thérapeutiques pour le traitement des maladies inflammatoires et tumorales. Il est important de distinguer que ces effets secondaires sont à la fois associés à la cible et à la molécule.

De par leurs fonctions bien différentes, Pichler décrit une classification des effets indésirables des biothérapies en fonction de leur mécanisme d'action, impliquant cinq types d'effets secondaires : (1) (*Figure 18*)

- Réactions de type α : Syndrome de relargage cytokinique, fréquemment rencontré avec les immunothérapies impliquant les lymphocytes T. Il s'agit d'un état d'inflammation systémique due à une activation massive de cellules immunitaires avec relargage massif de cytokines dans la circulation responsable de symptômes de type fièvre, myalgies, arthralgie, céphalées et rash ;
- Réactions de type β : Réactions d'hypersensibilité immunitaire contre l'agent classé en réaction immédiate médiée par les IgE et réaction retardée médiée par les IgG et les lymphocytes T ;
- Réactions de type γ : Syndrome de déséquilibre des cytokines ou déséquilibre immunitaire. Comme dit précédemment, les biothérapies sont utilisées lors de pathologies inflammatoires dont le but est de réduire le processus inflammatoire. Il n'est donc pas étonnant de retrouver lors de l'utilisation de ces traitements, une altération du système immunitaire conduisant à une immunodéficiences. L'administration ou le blocage de cytokines aux propriétés immunorégulatrices peut entraîner un déséquilibre de la balance immunitaire (Type 1/type 2/type 17 classiquement) provoquant l'apparition de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé) et auto-inflammatoires (psoriasis), mais peut également conduire au développement de réponses immunitaires, habituellement supprimées, comme une réponse immunologique à un antigène exogène sans danger, on parle de troubles allergiques ou atopiques ;

- Réactions de type δ : Réactions croisées. Elles s'expliquent par le fait qu'un même antigène est exprimé sur différentes cellules. Les anticorps monoclonaux vont interagir avec les antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales mais également de manière croisée avec les antigènes des cellules normales. Pour exemple, le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), utilisé dans le traitement du cancer colorectal ou du carcinome épidermoïde de la tête et du cou. L'EGFR joue un rôle important dans l'homéostasie cutanée. Des récepteurs de ce facteur sont présents à la surface des cellules cutanées, par conséquent cet anti-EGFR va être responsable de troubles cutanés de type éruptions acnéiformes ;
- Réactions de type ϵ : Effets indésirables non immunologiques (c'est à dire n'affectant pas le système immunitaire). On peut citer les effets secondaires neurologiques retrouvés lors de l'utilisation des IFN γ ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque sous anti-TNF α . (1) (44) (45)

Type	Mécanisme d'action	Exemple
α	Syndrome de relargage cytokinique : présence d'un taux élevé de cytokines	Libération massive d'IFN γ : fièvre, frissons, asthénie, céphalée et vertiges
β	Réactions d'hypersensibilité Immédiates médiées par les IgE Retardées médiées par les IgG et les lymphocytes T	
γ	Déséquilibre immunitaire ou cytokinique Immunodéficience Syndrome de déséquilibre immunitaire ou cytokinique Auto-immunité Allergies Troubles atopiques	
δ	Réactions croisées	
ϵ	Effets indésirables non immunologiques	Syndrome neurologique sous IFN γ Insuffisance cardiaque sous anti-TNF

Figure 18 : Classification des effets indésirables des agents biologiques

Cette classification se base la classification des effets indésirables des médicaments en l'adaptant aux spécificités des biothérapies. En effet, les réactions de type A et α sont liées au médicament ou à l'agent biologique et sont dose-dépendants et celle de type B et β correspondent aux réactions d'hypersensibilité.

Les agents biologiques sont en règle générale bien tolérés. Cependant, en raison de leur caractère immunogène, ils peuvent induire des réactions immunologiques et sont à l'origine de réactions d'hypersensibilité.

2.4.4 Réactions d'hypersensibilité aux biothérapies

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) concernent toutes les réactions médicamenteuses similaires à une réaction allergique et représentent plus de 15% de tous les effets indésirables induits par les médicaments. Elles touchent en moyenne plus de 7 % de la population générale et 10 à 20 % de tous les patients en cours d'hospitalisation. (46)

Aujourd'hui, les biothérapies font partie des médicaments qui engendrent le plus fréquemment des réactions d'hypersensibilité. (47)

2.4.4.1 Définition

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont des effets secondaires des médicaments ressemblant à des allergies d'un point de vue clinique.

Les réactions allergiques médicamenteuses peuvent être décrites comme des HSM pour lesquelles un mécanisme immunologique précis est prouvé. Cependant, toutes les HSM ne sont pas allergiques.

Afin de faciliter les communications, le terme HSM est préféré lorsqu'une réaction médicamenteuse est suspectée. (48)

2.4.4.2 Classifications des hypersensibilités

Les mécanismes sous-jacents des HSM semblent encore incompris malgré une prévalence importante.

Afin de faciliter la prise en charge des HSM et devant l'hétérogénéité des HSM, il convient de disposer d'une classification approuvée des différents types d'HSM.

○ Classification de Gell et Coombs

En 1963, Gell et Coombs décrivent une première classification des HSM basée sur le mécanisme immunologique (1): (*Figure 20*)

- **L'hypersensibilité de type I : hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.** La plus fréquente d'un point de vue clinique, elle est liée à la production excessive d'IgE spécifiques dirigées contre un allergène médicamenteux.

La réaction allergique médiée par les IgE se déroule en 2 étapes : (*Figure 19*)

- Lors du premier contact avec l'allergène, le système immunitaire de l'organisme va produire des IgE spécifiques contre cet allergène.
Cette première étape est appelée phase de sensibilisation et passe inaperçue cliniquement. D'un point de vue physiopathologique, cette phase comprend la pénétration de l'allergène et sa présentation à la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Ce premier contact va entraîner l'activation des lymphocytes Th2 permettant la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant les IgE spécifiques contre l'allergène initial. Ces IgE vont par la suite se fixer sur les récepteurs de haute affinité FcεR des mastocytes tissulaires et des basophiles du sang circulant.
- C'est au cours d'un deuxième contact que le système immunitaire va reconnaître l'allergène. En effet, l'allergène va interagir avec les IgE préalablement fixés sur les cellules immunitaires entraînant la dégranulation de médiateurs, comme l'histamine et la tryptase et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit de la réaction allergique proprement dite : à partir de cette étape, le patient va présenter des symptômes allergiques variables d'un sujet à l'autre, de sévérité allant d'une urticaire au choc anaphylactique, apparaissant très rapidement, dans un délai de 10 à 20 minutes après exposition à un allergène, on parle d'hypersensibilité immédiate. (49)

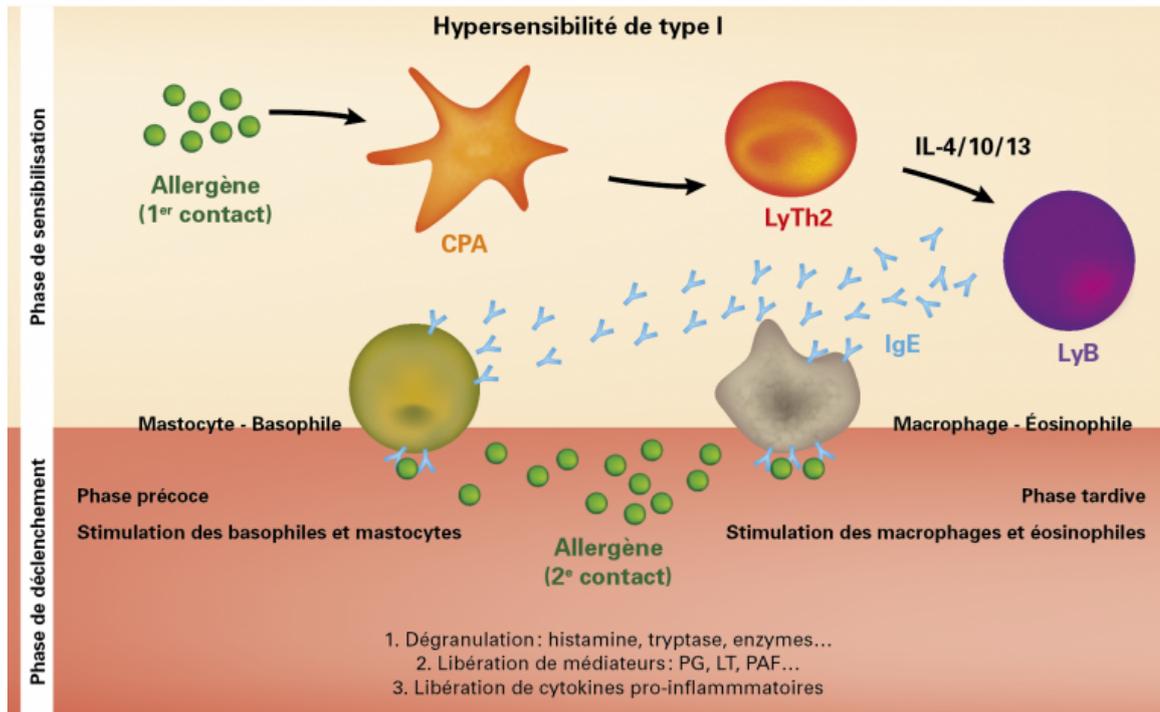


Figure 19 : Les étapes de la réaction d'hypersensibilité de type I (50)

- **Hypersensibilité de type II** ou hypersensibilité cytotoxique médiée par les IgG et/ou les IgM. Elle est liée à la fixation des anticorps circulants sur des antigènes fixés à la surface cellulaire ou à un composant de la membrane cellulaire elle-même ou sur une molécule couplée à la surface d'une cellule. La formation de ce complexe anticorps-antigène entraîne la destruction de la cellule (cytotoxicité) par activation du système du complément et/ou par opsonisation des cellules phagocytaires. Les pathologies relevant de ce type d'hypersensibilité sont essentiellement les accidents de transfusion incompatible, l'anémie hémolytique du nouveau-né, les cytopénies médicamenteuses et les maladies auto-immunes (syndrome de Goodpasture, le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse).

- **Hypersensibilité de type III** est une réaction liée à la formation de complexes immuns circulants (agrégation d'antigènes solubles avec des anticorps circulants IgG/IgM) déposés dans les tissus et les vaisseaux. Ces complexes immuns entraînent l'activation du complément qui est à l'origine de l'accumulation de polynucléaires et la libération de médiateurs inflammatoires aboutissant à des lésions tissulaires. Les pathologies associées à cette hypersensibilité sont la maladie sérique, le phénomène d'Arthus, les vascularites, la pneumopathie d'hypersensibilité, le lupus érythémateux disséminé et plusieurs types de glomérulonéphrite.

- **Hypersensibilité de type IV** : ce sont des hypersensibilités à médiation cellulaire, car elles impliquent des lymphocytes T et non des anticorps. Ces réactions sont dites retardées, les premières manifestations cliniques apparaissent 24 à 72h après la réintroduction de l'antigène. Les lymphocytes T, sensibilisés après un premier contact avec un antigène, sont activés lors d'une nouvelle exposition à cet antigène et entraînent la libération de cytokines. Ces cytokines vont ensuite recruter des cellules effectrices (monocytes/macrophages, lymphocytes cytotoxiques, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) et provoquer une inflammation avec des lésions tissulaires. (51)

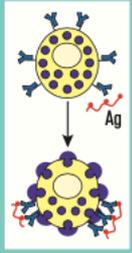
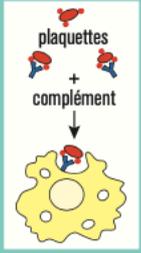
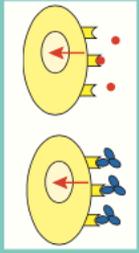
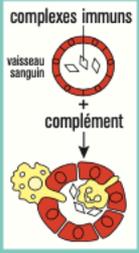
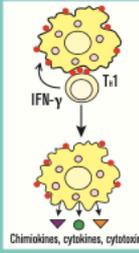
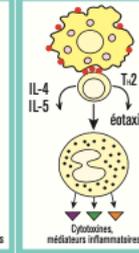
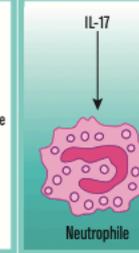
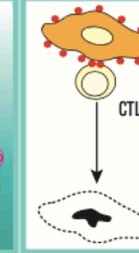
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Figure 20 : Les 4 grands types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs (51)

○ Classification des hypersensibilités médicamenteuses

Bien que cette classification de Gell et Coombs ait permis de comprendre les HSM d'un point de vue mécanistique, des chercheurs ont récemment proposé une nouvelle classification basée sur la caractérisation des réactions par phénotype (présentation clinique des symptômes), endotype (mécanismes cellulaires et moléculaires) et biomarqueurs (tests cutanés, IgE spécifiques, tryptase). (Figure 21) (47) (52)

CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITÉS MÉDICAMENTEUSES

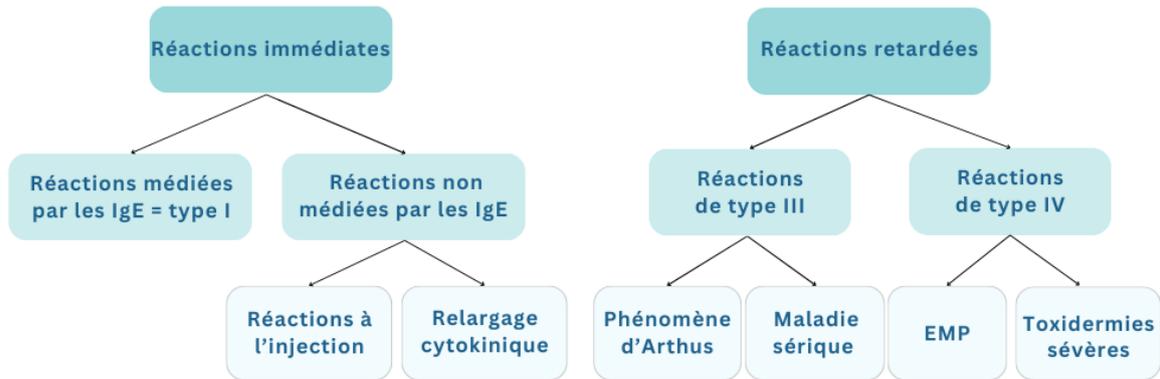


Figure 21 : Classification actuelle des hypersensibilités médicamenteuses

La classification proposée définit les hypersensibilités en réactions immédiates et en réactions non immédiates selon le temps écoulé entre l'administration du médicament et l'apparition des premiers symptômes. (Figure 22)

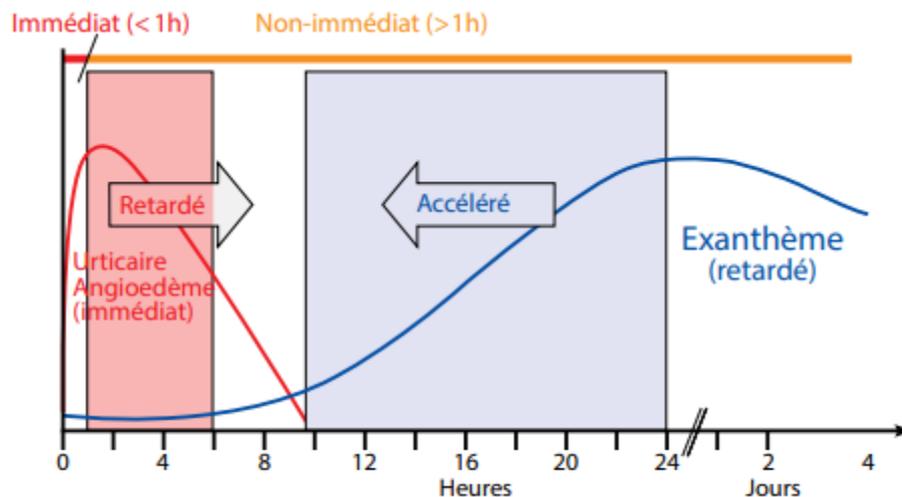


Figure 22 : Chronologie des réactions d'HSM (48)

Afin de faciliter le diagnostic, une limite de démarcation à 1h permet de distinguer les réactions immédiates des réactions non immédiates. Cependant, d'après la physiopathologie, certaines réactions immédiates surviennent jusqu'à 6h après l'injection. (48)

- Réactions immédiates

On entend par immédiates, les réactions qui surviennent dans un délai de 1 à 6 heures après la dernière administration du médicament. Dans la majorité des cas, elles apparaissent pendant la première heure après l'injection. (53)

Les réactions immédiates sont classées en réactions médiées par les IgE ou non IgE médiées.

Les réactions médiées par les IgE sont des réactions d'hypersensibilité de type I. Comme vu dans la classification précédente, ces réactions sont liées à la dégranulation des mastocytes et des basophiles entraînant la libération de médiateurs préformés (histamine majoritairement, prostaglandines, leucotriènes) et de cytokines pro-inflammatoires, à l'origine des symptômes cliniques. Elles se produisent uniquement après une exposition antérieure au médicament (phase de sensibilisation), sauf pour le cetuximab où ces réactions ont pu s'observer dès la première perfusion en raison d'anticorps IgE préformés (sensibilisation *via* l'antigène alpha gal).

On constate que la plupart des réactions immédiates médiées par les IgE ont des manifestations cliniques de types cutanées (urticaire, prurit), respiratoires (œdème de Quincke, bronchospasme, rhinite), gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), oculaires (conjonctivite) ou encore systémiques pouvant conduire à un choc anaphylactique.

L'anaphylaxie réunit une association de symptômes avec une atteinte cutanée (érythème diffus, prurit, urticaire et/ou angioœdème), des signes vasculaires (hypotension), cardiaques (arythmies), respiratoires, digestifs avec une angoisse et une sensation de mort imminente. La prise en charge de l'anaphylaxie repose sur l'arrêt immédiat de l'injection du médicament incriminé dans la mesure du possible et sur l'administration immédiate d'adrénaline intramusculaire. D'autres mesures symptomatiques peuvent être nécessaires (oxygénothérapie en cas de détresse respiratoire ou en état de choc, positionnement du patient, un remplissage vasculaire). (54)

La classification de Ring et Messmer permet de classier la sévérité de l'anaphylaxie : (55)
 (Figure 23)

- Grade I : Signes cutanéomuqueux généralisés
- Grade II : Atteinte multiviscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes)
- Grade III : Atteinte mono ou multiviscérale sévère
- Grade IV : Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

GRADES DE SÉVÉRITÉ	SYMPTÔMES
I	Érythème généralisé, urticaire étendue avec ou sans angio-œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée ; signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± signes digestifs
III	Collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme ± signes cutanéomuqueux ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

Figure 23 : Classification de Ring et Messmer

On peut distinguer les réactions immédiates non médiées par les IgE en :

- Réactions à l'injection : Elles se manifestent par des symptômes légers à sévères pouvant associer des frissons, une fièvre, des bouffées vasomotrices (flush), une tachycardie, une hypertension, une dyspnée, des troubles digestifs (nausées, vomissements) et une syncope. Elles sont spontanément résolutive et la sévérité de la réaction est moins importante lors des expositions ultérieures. L'instauration d'une prémédication par corticoïde et anti-histaminique permet de gérer les symptômes induits. Une diminution du débit de perfusion permet la poursuite de l'administration laissant penser à un mécanisme d'action non immunologique. On parle d'accident de perfusion souvent par histamino-libération non spécifique. (56)

Dans une étude belge de l'équipe Louvain, 17% des patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'infliximab, avec des symptômes cliniques modérés et résolutive à l'instauration d'un traitement par corticoïde et anti-histaminique. Une diminution du débit de perfusion permet la poursuite de l'administration. Seulement 16% des patients ayant présenté une réaction immédiate ont dû arrêter la perfusion. (57)

- Syndrome de relargage cytokinique : La symptomatologie clinique de ce type de réaction est similaire à celle des réactions à l'injection et sont dus à la libération de cytokines dans l'organisme. La différence entre les réactions à l'injection et le syndrome de relargage cytokinique diffère par la réponse à la prémédication, l'amélioration et l'évolution au fil des cures. (*Figure 24*) (56) (52)

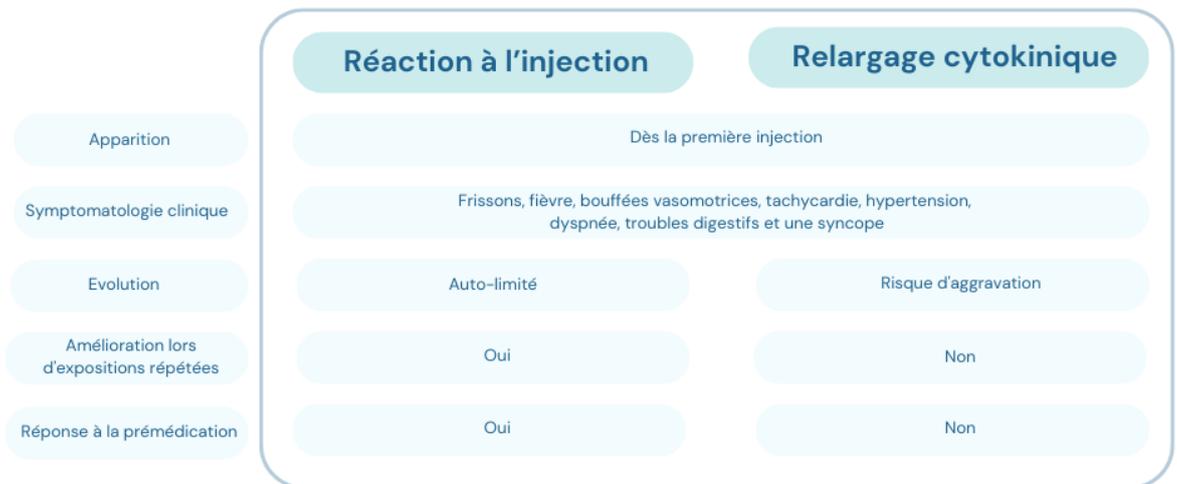


Figure 24 : Différences entre la réaction à l'injection et le relargage cytokinique

Des réactions d'hypersensibilité mixtes peuvent également s'observer associant des réactions de type I avec des réactions de libération de cytokines. (47)

Parmi les réactions immédiates, les réactions de type I et les réactions de relargage cytokinique sont des indications à la désensibilisation médicamenteuse.

- Réactions retardées

Les réactions retardées ou non immédiates sont représentées par :

- Les hypersensibilités de type III liée à la formation de complexes immuns dans les tissus. On différencie le phénomène d'Arthus, réaction inflammatoire locale au site d'injection où les complexes immuns se forment au sein même des tissus, de la maladie sérique, qui elle est une réaction systémique où les complexes immuns se constituent dans la circulation, avant de se déposer dans les tissus.

Une maladie sérique se manifeste, environ 7 à 14 jours après l'injection, par des symptômes cutanés (érythème, urticaire, purpura), une fièvre, un malaise avec des douleurs articulaires, symptômes oculaires (érythème conjonctival) et des adénopathies. Plus rarement, une splénomégalie, une glomérulonéphrite, des infiltrats pulmonaires et des symptômes digestifs peuvent être associées. Dans les cas bénins, les symptômes disparaissent spontanément. Le diagnostic de certitude est difficile à poser, s'appuie sur un ensemble d'arguments et reste un diagnostic d'élimination. Ces réactions sont rencontrées lors de l'injection d'infliximab, d'etanercept et d'adalimumab.

- Les hypersensibilités de type IV regroupent les toxidermies qui vont de l'exanthème maculo-papuleux le plus fréquemment rencontré et le plus bénin à des réactions cutanées sévères (pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), exanthème flexural symétrique (SDRIFE ou *Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema*), érythème pigmenté fixe bulleux, érythème polymorphe majeur, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell). Un mécanisme immunologique dépendant des cellules T est associé à ce type de réactions. En raison du risque de rechute et de symptômes exacerbés pouvant conduire à la mort du patient lors d'une nouvelle exposition, les protocoles de désensibilisation ne sont pas envisagés lors de réactions cutanées graves. (48) (44)

Les agents biologiques, de par leur structure, ont un potentiel immunogène important qui varie selon leur origine (murin, chimérique, humanisé ou humain). L'immunogénicité est la capacité des agents biologiques à provoquer une réaction immunitaire contre le médicament lui-même. Elle a pour conséquence la formation d'anticorps anti-médicaments (ADA ou *Anti-drug antibodies*), conséquence d'une réponse immunologique adaptative. Une classification plus simpliste divise les réactions d'HSM en réactions médiées par l'ADA et non par l'ADA. (51)

Bien que les réactions d'hypersensibilité représentent une part importante des effets indésirables engendrés par les biothérapies, elles peuvent également donner lieu à divers effets secondaires.

2.4.5 Autres effets indésirables induits par les biothérapies

Les agents biologiques utilisés pour traiter des maladies inflammatoires chroniques ont pour rôle de moduler les réponses immunitaires et par conséquent entraînent une immunodépression. La maladie en tant que telle et le terrain du patient majorent cette immunodépression et rend le patient plus à risque d'effets secondaires.

En 2016, une méta-analyse incluant plus de 48 000 patients, a prouvé que le taux d'effets indésirables était plus important lors de l'utilisation d'agents biologiques par rapport aux médicaments avec un odds ratio (OR) de 1,28 (Intervalle de Confiance IC 95% 1,09-1,5). Ils sont également associés à un risque plus élevé d'arrêt de traitement à la suite d'un effet secondaire avec un OR de 1,47 (IC 95% 1,2-1,86). (58)

2.4.5.1 Risque infectieux

En raison de leurs mécanismes d'actions, les biothérapies rendent les patients traités plus susceptibles au développement des infections. On sait que le TNF joue un rôle important dans la réponse immunitaire contre les infections, par conséquent les médicaments qui inhibent l'action de ce facteur entraînent une augmentation de l'incidence d'épisodes infectieux.

Une méta-analyse a notamment montré une incidence plus élevée d'infections graves et sévères avec un OR de 2 (IC 95% 1,3-3,1). Ce risque infectieux est plus important en début de traitement pour les anti-TNF d'après une autre méta-analyse. Pour les autres agents biologiques, ce risque semble constant durant toute la durée du traitement. (58)

Ils sont à l'origine d'infections atypiques et opportunistes. Une étude américaine recensant les déclarations de tuberculose après initiation d'un traitement par infliximab, de sa mise sur le marché jusqu'au 29 mai 2001, a montré une association entre la survenue d'une tuberculose (réactivation d'une tuberculose latente et notamment de forme extrapulmonaire) et le traitement par infliximab. Ce risque est également élevé lors de l'utilisation de l'adalimumab mais reste faible avec l'etanercept, l'abatacept et le rituximab. (3)

Avant l'initiation d'un agent biologique, il est donc indispensable de rechercher une infection tuberculeuse latente.

Des cas de listérioses, pneumonies à *Pneumocystis carinii*, aspergilloses, histoplasmoses ou encore d'infections sévères à *Candida* ont également été signalés lors d'un traitement par infliximab. (3) (59)

On peut noter une augmentation de l'incidence des infections virales, il s'agit dans la plupart des cas de réactivation virale notamment :

- des virus du groupe herpès VZV (Virus Zona Varicelle), CMV (CytoMégaloVirus) , HSV (Herpès Simplex Virus) et EBV (Epstein-Barr Virus) ;
- réactivation d'une hépatite B survenant principalement chez les patients traités par un anti-TNF ou par le rituximab ;
- réactivation d'une hépatite C sous rituximab.

2.4.5.2 Affections neurologiques

Les anti-TNF peuvent être à l'origine d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique et ils peuvent exacerber les symptômes d'une maladie démyélinisante préexistante.

D'après une étude américaine de la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA), quatre cas de syndromes démyélinisants ont été associés à la prise d'etanercept et deux à l'infliximab. (60)

D'autres manifestations neurologiques telles que le Syndrome de Guillain-Barré ou la névrite optique ont été observées. (61)

2.4.5.3 Atteintes hépatiques

Une étude américaine de 2001 a prouvé l'efficacité de l'infliximab dans les rhumatismes psoriasiques mais les taux d'arrêt et d'effets secondaires étaient élevés. En effet, chez 16 patients atteints d'arthrite psoriasique traités par infliximab, 6 (soit 38%) ont arrêté le traitement pendant l'étude, dont 5 (31%) pour effets indésirables (1 pour inefficacité clinique). Parmi ces 5 patients, 3 ont développés une toxicité hépatique, un patient une réaction allergique sévère avec comme symptômes une éruption urticarienne, une oppression thoracique et une dyspnée. La cause d'arrêt thérapeutique du dernier patient était une inefficacité associée à divers effets secondaires notamment à une réaction allergique mais de sévérité légère. Une élévation des transaminases a été retrouvée chez un patient mais n'a pas nécessité d'arrêt de traitement, les transaminases étant normalisées dans les 4 mois de traitement. (58) (59)

L'hépatotoxicité entraînée par cet anti-TNF n'est donc pas négligeable, elle est moins fréquente avec l'adalimumab et n'a pas été prouvée avec l'éta nercept. Des troubles hépatiques, avec une élévation occasionnelle des transaminases, ont également été retrouvés chez les patients traités par le tocilizumab. (58)

2.4.5.4 Cytopénies

Des cas de neutropénie d'apparition tardive (entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois de traitement) ont été observés après administration de rituximab dans le cadre de pathologies malignes hématologiques. (64) Des neutropénies sont également observées avec le secukinumab (grade 3 et 4) et les anti-TNF. (65)

Une revue de littérature prouve l'incrimination du tocilizumab dans l'apparition de cytopénies chez des enfants atteints d'arthrite juvénile. (66)

2.4.5.5 Maladies auto-immunes et maladies auto-inflammatoires

Des anticorps antinucléaires, des anticorps anti-ADN et plus rarement des anticorps anti-histones sont retrouvés chez les patients traités par des anti-TNF : chez 31,2% des patients sous infliximab, 11,8% sous éta nercept et 16,1% sous adalimumab.(58) Mais l'apparition de maladie auto-immune de type lupus induit reste rare avec des manifestations essentiellement cutanées. (67)

2.4.5.6 Cancers

Le risque carcinologique sous anti-TNF n'est à priori pas plus élevé qu'avec les traitements conventionnels. Mais il s'agit d'un sujet controversé car certaines études se contredisent notamment lors de la survenue de cancers spécifiques (cancers cutanés tels que les mélanomes ou lymphomes). (3) (58) (68)

2.4.5.7 Troubles cutanés

Plusieurs études décrivent l'apparition de manifestations dermatologiques de type éruptions psoriasiformes sous anti-TNF. Un psoriasis induit peut survenir avec tous les médicaments de cette classe thérapeutique, mais le risque semble supérieur pour l'adalimumab. Ces réactions dermatologiques sont également retrouvées lors de l'utilisation de rituximab ou de tocilizumab. (55) (65)

Plus de 80% des malades traités par cetuximab ont présenté des réactions cutanées de type éruptions acnéiformes dans la majorité des cas. Elles peuvent aussi se manifester par un prurit, une desquamation avec une sécheresse cutanée, hypertrichose ou encore des altérations unguéales. Des réactions cutanées sévères sont rapportées dans environ 15% des cas. (70)

Les anti-TNF sont responsables de réactions au point d'injection caractérisées par une lésion papulo-œdémateuse érythémateuse douloureuse localisée associée à des démangeaisons et à un gonflement ; symptômes reflétant une inflammation. Elles apparaissent durant les deux premiers mois de traitement, durent entre 2 à 5 jours et disparaissent spontanément avec la fréquence des administrations. Un traitement topique par des corticoïdes, une application de glace et la rotation des sites d'injection permet de palier à cet effet. Un arrêt de traitement n'est généralement pas nécessaire. On peut les observer chez 20% des patients traités par adalimumab et chez 37% des patients sous etanercept. Les patients sous certolizumab présentent également ce type de réactions. (71)

**PARTIE II : Induction de tolérance,
alternative pour les patients en impasse
thérapeutique**

1. Induction de tolérance ou désensibilisation médicamenteuse

1.1 Introduction

La plupart des médicaments y compris les biothérapies peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité touchant n'importe quel organe. Les symptômes sont de sévérité variable, allant du prurit léger à l'anaphylaxie ou à une maladie sérique et sont imprévisibles. Dans la majorité des cas, devant une situation à haut risque de récurrence et en cas de réaction sévère, le médicament incriminé est contre-indiqué.

Cependant, dans certains cas et si aucune alternative n'est disponible, son utilisation est indispensable afin de traiter la pathologie : une désensibilisation médicamenteuse appelée également induction de tolérance ou encore accoutumance est donc envisagée. (53)

Devant la nécessité absolue de réintroduire des médicaments chez des patients ayant manifesté des HSM, des protocoles de désensibilisation ont été développés.

1.2 Définition

La désensibilisation médicamenteuse (DM) est définie comme l'induction d'un état d'insensibilité clinique (état de tolérance) à un médicament à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité. (53) (72)

Le principe de la DM repose sur l'administration de doses croissantes du médicament concerné sur une courte période, jusqu'à ce que la dose thérapeutique totale soit atteinte et tolérée. En effet, les doses thérapeutiques sont atteintes dans un délai 4h à 12h. (73)

Cependant, il s'agit d'un état temporaire, si le médicament n'est pas administré de façon répétée, l'effet attendu ne perdure pas dans le temps et l'état de tolérance est perdu en quelques heures à quelques jours. (74) (75)

Selon la forme galénique de la molécule concernée, les tests de désensibilisation peuvent être réalisés par voie orale ou injectable.

On distingue la désensibilisation médicamenteuse d'un test de provocation (TP). Les tests de provocation sont utilisés dans un but diagnostique, ils permettent de confirmer ou réfuter une hypersensibilité médicamenteuse alors que les procédures de DM sont utilisées afin de traiter les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité : ils sont donc à visée thérapeutique. Un TP n'entraîne aucun effet sur le système immunitaire, contrairement à la DM qui induit un état de tolérance. (76) (*Figure 25*)

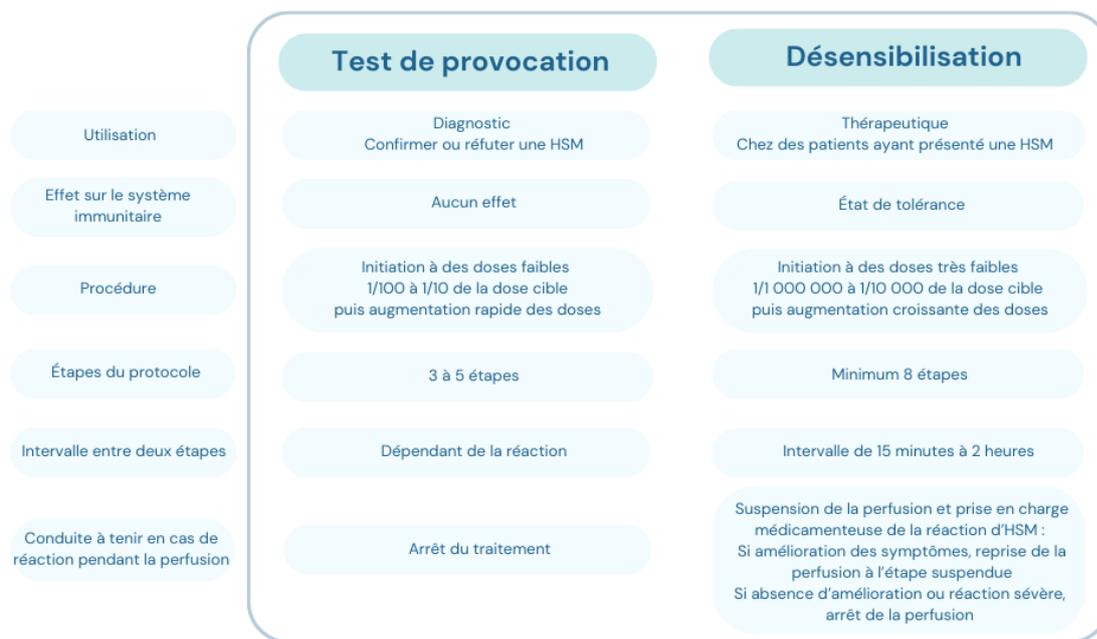


Figure 25 : Différences entre le test de provocation et la désensibilisation

1.3 Historique

C'est dans les années 1960, que les premiers protocoles de DM oraux et intraveineux (IV) à la pénicilline ont été mis en place dans des situations où la seule thérapeutique envisageable et disponible était la pénicilline. Ils sont fondés sur l'administration de doses croissantes d'antibiotiques chez des patients ayant présenté une réaction allergique et ayant des tests cutanés positifs. Devant l'innocuité et l'efficacité de la DM à la pénicilline, elle a été largement utilisée et notamment pour des populations particulières à risque ; chez les femmes enceintes ayant une allergie prouvée à la pénicilline et pour lesquelles un traitement pour la syphilis était nécessaire. (77) (78)

Les différents protocoles de désensibilisation à la pénicilline sont représentés dans les *tableaux 2 et 3*.

Step	Penicillin (mg/ml)	Flow rate (ml/h)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.01	6	0.015	0.015
2	0.01	12	0.03	0.045
3	0.01	24	0.06	0.105
4	0.1	50	0.125	0.23
5	0.1	10	0.25	0.48
6	0.1	20	0.5	1.0
7	0.1	40	1.0	2.0
8	0.1	80	2.0	4.0
9	0.1	160	4.0	8.0
10	10.0	3	7.5	15.0
11	10.0	6	15.0	30.0
12	10.0	12	30.0	60.0
13	10.0	25	62.5	123.0
14	10.0	50	125.0	250.0
15	10.0	100	250.0	500.0
16	10.0	200	500.0	1000.0

Tableau 2 : Protocole de désensibilisation à la pénicilline par voie IV

Step	Penicillin (mg/ml)	Amount (ml)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.5	0.1	0.05	0.05
2	0.5	0.2	0.1	0.15
3	0.5	0.4	0.2	0.35
4	0.5	0.8	0.4	0.75
5	0.5	1.6	0.8	1.55
6	0.5	3.2	1.6	3.15
7	0.5	6.4	3.2	6.35
8	5.0	1.2	6.0	12.35
9	5.0	2.4	12.0	24.35
10	5.0	5.0	25.0	49.35
11	50.0	1.0	50.0	100.0
12	50.0	2.0	100.0	200.0
13	50.0	4.0	200.0	400.0
14	50.0	8.0	400.0	800.0

Tableau 3 : Protocole de désensibilisation à la pénicilline par voie orale

Parmi les protocoles de désensibilisation à la pénicilline par voie orale et intraveineuse décrits dans la littérature scientifique, la dose initiale varie de 1/10 000 à 1/100 de la dose thérapeutique cible. Pour les patients ayant présenté des réactions d'anaphylaxie sévère ultérieurement, la dose initiale allait de 1/1 000 000 et 1/10 000 de la dose thérapeutique totale. Un intervalle de temps est nécessaire entre chaque palier de dose permettant d'arriver à une tolérance maximale de la dose cible ; une augmentation de doses trop brutale peut entraîner une récurrence de l'hypersensibilité. En effet un doublement de doses est observé toutes les 15 à 20 minutes sous surveillance clinique.

Devant le succès des protocoles d'induction de tolérance à la pénicilline, d'autres protocoles ont été mis en place au fil des années notamment pour l'aspirine en raison du risque d'asthme induit par cet anti-inflammatoire non stéroïdien, pour les agents anti-cancéreux et les anticorps monoclonaux.

Une procédure standardisée par voie intraveineuse a notamment été proposée pour le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé dans le traitement des lymphomes. Elle repose sur la perfusion de 3 solutions en 12 étapes avec un doublement des doses toutes les 15 minutes. La solution 1 (administrée lors des étapes 1 à 4) correspond à une dilution au centième de la dose à administrer, la solution 2 (étapes 5 à 8) a une dilution au dixième et la dose de la dernière solution est calculée en déduisant la dose cumulée de l'étape 8 de la dose totale cible. Contrairement, aux protocoles standards à la pénicilline, la dernière étape de la procédure est réalisée pendant un intervalle de temps allongé par rapport aux précédents étapes (186 minutes). La durée totale de la procédure est de 5,85 heures. (*Tableau 4*)

Total dose	851 mg	Solution concentration	Total dose in each solution (mg)
Solution 1	250 ml	0.034 mg/ml	8.150 mg
Solution 2	250 ml	0.340 mg/ml	85.100 mg
Solution 3	250 ml	3.377 mg/ml	844.303 mg

Step	Solution	Rate (ml/h)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2	15	0.0170	0.0170
2	1	5	15	0.0426	0.0596
3	1	10	15	0.0851	0.1447
4	1	20	15	0.1702	0.3149
5	2	5	15	0.4255	0.7404
6	2	10	15	0.8510	1.5914
7	2	20	15	1.7020	3.2934
8	2	40	15	3.4040	6.6974
9	3	10	15	8.4430	15.1404
10	3	20	15	16.8861	32.0264
11	3	40	15	33.7721	65.7986
12	3	75	186	785.2014	851.0000

Total time = 351 min (5.85 h).

Tableau 4 : Exemple de protocole d'induction de tolérance au Rituximab par voie IV (851mg)

1.4 Mécanismes

La DM est principalement décrite dans les HSM de type I médiée par les IgE. Les mécanismes moléculaire et cellulaire de la DM ne sont pas clairement établis. Il semblerait que les mastocytes et les basophiles soient les cibles cellulaires de ce processus du fait de la libération de médiateurs par ces cellules lors des hypersensibilités et de la désensibilisation.

L'introduction répétée de doses sous optimales de l'antigène médicamenteux, avant d'atteindre une dose cible, permet aux mastocytes et aux basophiles d'être insensibles au médicament et à divers stimuli.

Des études incriminent le rôle des molécules de transduction de signal (Syk ou *Spleen Associated Tyrosine Kinase* et STAT-6 ou *Signal Transducer and Activator of Transcription 6*). (75)

La DM peut également être envisagée dans des réactions non médiées par les IgE mais le mécanisme de ce processus est à ce jour inconnu (Exemple de désensibilisations au Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (BACTRIM®) chez le sujet atteint du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)). (75)

Les procédures de DM sont établies à partir de protocoles standardisés disponibles. De nombreux protocoles de DM sont décrits dans la littérature scientifique. Ils sont à adapter au cas par cas en fonction notamment du poids du patient et de la dose cible de médicament.

1.5 Indications, contre-indications, précautions d'emploi

Un protocole de désensibilisation médicamenteuse est envisagé dans 2 situations, lorsque :

- Le médicament concerné ne peut être remplacé par un autre médicament (comme cité précédemment : la pénicilline indispensable chez les femmes enceintes infectées par la syphilis) ;
- L'efficacité du médicament incriminé est supérieure à celle des alternatives (par exemple, l'aspirine chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires)

Cependant, il ne doit pas être envisagé chez les patients présentant une comorbidité pouvant majorer le risque de survenue d'effets indésirables. Un état clinique stable est requis avant de débiter ce type de protocole ; un asthme insuffisamment contrôlé (Volume Expiratoire Maximal par Seconde ou VEMS < 70%) ou une insuffisance cardiaque incontrôlée exclut un protocole d'induction de tolérance. Une grossesse et des hypersensibilités retardées sévères (Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de DRESS) constituent également des contre-indications absolues. (53)

Une analyse approfondie de la balance bénéfices/risques doit être effectuée par les prescripteurs avant l'instauration d'une procédure de DM. Il est obligatoire d'évaluer individuellement le risque potentiel de réactions et les avantages apportés au patient. Les avantages doivent être supérieurs aux risques et une vigilance accrue s'impose lors de toute instauration. Une évaluation des comorbidités, des prescriptions en cours et des prémédications est nécessaire avant toute initiation. Il s'agit d'une procédure à haut risque, le consentement du patient est indispensable avant toute initiation d'une induction de tolérance.

Un protocole d'induction de tolérance est indiqué en fonction de l'évaluation allergologique comprenant une anamnèse et des examens diagnostics avec le recours à des tests cutanés et des tests *in vitro* (test d'activation des basophiles et le dosage des IgE spécifiques) et du phénotype clinique de l'hypersensibilité. Chez les patients ayant présenté une réaction de type III (de type maladie sérique) ou une réaction retardée sévère (de type nécrolyse épidermique toxique), un protocole d'induction de tolérance est formellement contre-indiqué (absence d'efficacité démontrée de l'induction de tolérance et risque de récurrence de la réaction). (56)

Devant le risque de réactions d'hypersensibilités graves, ce protocole thérapeutique doit être réalisé dans un établissement disposant d'une réanimation, supervisé par un médecin et par des infirmiers formés aux procédures ainsi qu'aux traitements des réactions anaphylactiques.

Une prémédication peut se révéler nécessaire avant chaque procédure d'induction de tolérance, basé sur l'association d'un anti-histaminique et d'une corticothérapie.

Un charriot d'urgence rassemblant les médicaments nécessaires au traitement de l'anaphylaxie et à une éventuelle réanimation cardio-pulmonaire doit être à disposition dans le service. (53)
(74)

2. Mise en place de protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab à l'Hôpital Nord

2.1 Contexte

Le service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Nord est un centre de référence dans le traitement de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les biothérapies, en particulier les anti-TNF α (infliximab et adalimumab), représentent la 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement de ces MICI, comme nous l'avons vu précédemment, en fonction du stade de la maladie et de la présence de complications.

Dans ce cadre, nous avons été sollicités pour la première fois en janvier 2011 par le centre d'allergologie à la demande des hépatogastro-entérologues de l'Hôpital Nord à Marseille pour la mise en place d'un protocole de désensibilisation à l'infliximab afin de prendre en charge certains patients atteints de MICI nécessitant un traitement par anti-TNF α mais ayant présenté une réaction d'hypersensibilité contre-indiquant leur utilisation.

2.2 Revue de la littérature des protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab

Dans une première étude, Puchner et ses associés confirment l'efficacité de la désensibilisation à l'infliximab chez deux patients dont une femme de 40 ans et d'un enfant âgé de 10 ans, atteints de maladie de Crohn pancolique associée à des complications (fistules et abcès périnéales) et ayant présenté un choc anaphylactique (réaction immédiate) au cours d'une perfusion d'infliximab. Chacun des 2 patients a été préalablement traité par les traitements conventionnels (5-ASA/corticoïdes/azathioprine/méthotrexate/antibiotique) sans rémission clinique. Face à une exacerbation de la pathologie, une réintroduction de l'infliximab selon un protocole d'induction de tolérance a été envisagée. Les doses d'infliximab basées sur une posologie standard de 5mg/kg ont été administrées sous surveillance clinique, en unités de soins intensifs, en 11 paliers, avec doublement de doses à chaque nouvelle perfusion tous les quarts d'heure. Les deux patients ont reçu la totalité de la dose thérapeutique sans incident (en 4h pour le premier et en 6h pour le second) et une amélioration clinique significative a été observée au cours des mois suivants. (74) (*Tableaux 5 et 6*)

Infusion number	Dose administered (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.003	—
2	0.03	—
3	0.3	—
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	25	43
9	50	93
10	100	193
11	160	353

Tableau 5 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab pour le patient 1 avec un poids de 70kg

Infusion number	Dose administered (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.002	—
2	0.02	—
3	0.2	—
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	20	38
9	30	68
10	60	128
11	80	208

Tableau 6 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab pour le patient 2 pour un poids de 40kg

Une autre étude du service de pneumo-allergologie de la clinique des maladies respiratoires de Lille prouve le succès de la désensibilisation à l'infliximab chez 4 patients ayant présenté des réactions anaphylactiques immédiates et chez une patiente ayant présenté une réaction de type retardée (maladie sérique) au cours de la perfusion de cet anti-TNF. La procédure se base sur une perfusion de deux solutions d'infliximab en 11 étapes avec une augmentation progressive de doses (toutes les 15 minutes) pour une durée totale d'administration de 4 heures. La première solution est administrée du palier 1 à 4 avec une concentration de 0,1 mg/ml et la seconde à 10 mg/ml pour les 11 paliers suivants. (6) (Tableau 7)

Temps (h)	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)								
0	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,002	0,002	0,004	0,004
0,25	0,03	0,033	0,03	0,033	0,03	0,033	0,02	0,022	0,04	0,044
0,50	0,3	0,333	0,3	0,333	0,3	0,333	0,2	0,222	0,4	0,444
0,75	1	1,3	1	1,3	1	1,3	1	1,2	1	1,4
1,00	3	4,3	3	4,3	3	4,3	2	3,2	4	5,4
1,25	5	9,3	7	11,3	6	10,3	5	8,2	8	13,4
1,50	13	22,3	17	28,3	15	25,3	12	20,2	20	33,4
1,75	26	48,3	34	62,3	31	56,3	25	45,2	39	72,4
2,00	51	99,3	68	130,3	61	117,3	49	94,2	78	150,4
2,25	64	163,3	85	215,3	76	193,3	61	155,2	98	248,4
2,50	94	257,3	156	341,3	113	306,3	91	246,2	144	392,4

Tableau 7 : Protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab des cinq patients

Les différents protocoles d'induction de tolérance médicamenteuse à l'infliximab rapportés dans la littérature sont résumés dans le *tableau 8* suivant. (73) (79)

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	TEST CUTANÉ RENSEIGNÉ	NOMBRE DE PALIERS	NOMBRE DE SOLUTIONS UTILISÉES	CONCENTRATION DES SOLUTIONS UTILISÉES	DURÉE TOTALE D'INJECTION	INTERVALLE DE TEMPS ENTRE LES ÉTAPES	SURVEILLANCE DES PARAMÈTRES VITAUX
(74)	NON	11	NON RENSEIGNÉ	NON RENSEIGNÉ	4 À 6H	15 MINUTES	OUI
(6)	OUI	11	2 SOLUTIONS	S1 : 0,1 MG/ML S2 : 10 MG/ML	ENVIRON 3H	15 MINUTES	OUI
(73)	NON	5 À 13	3 SOLUTIONS	S1 : 0,024 MG/ML S2 : 0,236 MG/ML S3 : 2,346 MG/ML	2H45 À 4H	15 MINUTES	OUI
(79)	OUI	12	3 SOLUTIONS	S1 : 0,024 MG/ML S2 : 0,24 MG/ML S3 : 2,38 MG/ML	ENVIRON 6H	15 MINUTES	NON RENSEIGNÉ

Tableau 8 : Les différents protocoles d'induction de tolérance médicamenteuse à l'infliximab retrouvés dans la littérature

A l'initiation d'une procédure d'induction de tolérance, chaque patient reçoit une perfusion de 2 à 3 solutions en 11 à 13 étapes avec augmentation de dose toutes les 15 minutes sur une durée totale d'environ 6 heures. Chaque protocole est individualisé en fonction du poids du patient et de la dose totale d'infliximab cible déterminée par les prescripteurs. Les solutions à préparer et les doses par palier d'administration seront différentes pour tous les patients.

Si le protocole de DM est bien toléré après plusieurs cures, une simplification basée sur la suppression des premières doses pourra être envisagée pour réduire le nombre d'étapes et la durée d'administration afin de favoriser l'adhésion thérapeutique du patient.

La fréquence des cures dépend de la pathologie et du patient mais en règle générale une phase d'attaque à S0, S2 et S6 puis phase d'entretien toutes les 6 à 8 semaines sont retrouvées.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'étude de faisabilité qui a été menée par la pharmacie de l'Hôpital Nord pour répondre à la demande des prescripteurs.

2.3 Étude de faisabilité

En se basant sur les procédures standardisées déjà disponibles dans la littérature, les allergologues de notre établissement ont élaboré pour la première fois en 2011 un protocole d'induction de tolérance à cette molécule et ont demandé l'avis de la pharmacie pour sa mise en place. (*Annexe I*)

Après réception du protocole de DM médical, nous avons vérifié si les concentrations des solutions à préparer étaient réalisables, et si nous disposions du matériel et des équipements appropriés pour la préparation dans le respect de la réglementation en vigueur.

Des études bibliographiques décrivant les protocoles d'induction à l'infliximab existent mais ne mentionnent pas le protocole de préparation des différentes solutions. (6)(70)(76)(77)
La préparation nécessite la réalisation de solutions très diluées, nous avons donc vérifié si des données de stabilité étaient disponibles dans la littérature pour de faibles concentrations d'infliximab. La préparation est destinée à une administration par voie IV ainsi nous nous sommes référés à la Pharmacopée Européenne et aux Bonnes Pratiques de Préparations pour déterminer les conditions de préparation requises et les contrôles nécessaires à réaliser dans le cas d'une préparation stérile.

2.3.1 Données de stabilité de l'infliximab

D'après le RCP du REMICADE®, d'un point de vue physico-chimique, la stabilité de la solution reconstituée et diluée d'infliximab est fixée à 28 jours entre 2°C et 8°C. Cependant, cette stabilité est limitée par la stabilité microbiologique et est réduite à 24 heures pour les mêmes conditions de conservation. Lorsque cette préparation a lieu dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et selon les bonnes pratiques de préparation (BPP), la stabilité physico-chimique peut être retenue soit 28 jours à une concentration de 10mg/ml. (4)

Cependant, la stabilité dépend de la concentration de la solution diluée. Les données de stabilité de l'infliximab issues de la littérature scientifique sont regroupées dans *le tableau 9* suivant :

Concentration	Diluant	Température (°C)	Jours	Source
10mg/ml	Eau ppi	2 à 8	14	(81)
2mg/ml				
0,4mg/ml				
0,4mg/ml	NaCl 0,9%	4	14	(82)
10mg/ml	Formulation pour collyre	4	45	(83)
0,7mg/ml	NaCl 0,9%	4 et 22	30	(84)
1,6mg/ml				

Tableau 9 : Données de stabilité de l'infliximab dans différentes conditions de température et à différentes concentrations

La plus faible concentration étudiée (0,4 mg/ml) présente une stabilité de 14 jours à 4°C. Les protocoles de préparations d'induction de tolérance à l'infliximab peuvent nécessiter la préparation d'une solution à 0,2 mg/ml. Comme nous ne disposons pas de données de stabilité à cette concentration, il a été décidé de réaliser la préparation extemporanément le jour de l'administration en respectant un intervalle de temps de 2h maximum entre la fin de la préparation et la fin d'administration de cette solution à 0,2 mg/ml.

2.3.2 Exigences de fabrication d'une préparation stérile destinée à une administration parentérale

2.3.2.1 Référentiels en vigueur

D'après l'article L.5121-5 du CSP, la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (32)

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont le référentiel opposable permettant de garantir la qualité des préparations pharmaceutiques. Ce guide expose les différentes exigences à respecter. (85)

Le guide des BPP édition du 5 novembre 2007 a été remplacé par une nouvelle version à compter du 20 septembre 2023 au regard des évolutions scientifiques et réglementaires. Elles sont destinées aux pharmaciens d'officine ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de décembre 2015, transposant la Directive européenne 2005/28/CE du 8 avril 2005 sont une liste de principes et de lignes directrices garantissant la qualité de tous les médicaments fabriqués industriellement. (86)

La Pharmacopée Européenne regroupe les textes applicables réglementairement à l'ensemble des 38 états membres de l'Union européenne signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. La version en vigueur est la XI^{ème} édition. On y retrouve notamment les contrôles analytiques requis en fonction du type de préparation à réaliser. La préparation des médicaments stériles exige des règles particulières afin de limiter les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. (87)

La qualité résulte de la mise au point d'un système de gestion de la qualité incluant des instructions et des protocoles sur les méthodes de préparation mais également sur la qualification et la maintenance des installations.

Il est important de former initialement le personnel impliqué ; une habilitation du personnel par un test de remplissage aseptique a été mis en place à la pharmacie de l'Hôpital Nord.

Des évaluations du personnel doivent être régulièrement faites. (85)

2.3.2.2 Procédés de préparation de médicaments stériles

Les BPP décrivent trois procédés de préparation de médicaments stériles (*Figure 26*) (85) :

- La stérilisation terminale
- La filtration stérilisante
- La préparation aseptique

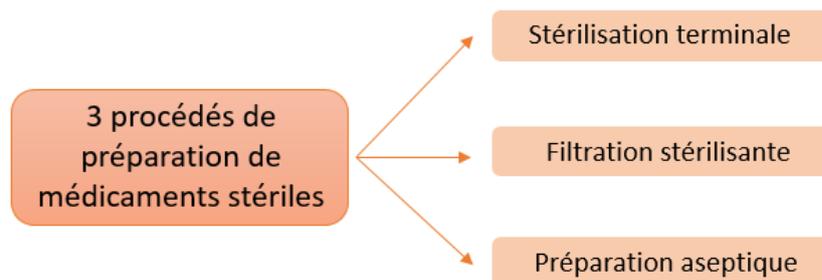


Figure 26 : Procédés de préparation de médicaments stériles

○ Stérilisation terminale

La stérilisation terminale est une stérilisation par chaleur humide qui nécessite l'utilisation d'autoclaves.

Il s'agit du procédé recommandé pour la préparation de médicaments stériles lorsqu'il est réalisable (c'est-à-dire lorsque les caractéristiques physico-chimiques de la substance active permettent une stérilisation par chaleur humide) et que l'établissement possède l'équipement adaptée à cette méthode. Selon la Pharmacopée, ce procédé de préparation de médicaments stériles reste la méthode de choix. (85) Nous ne disposons pas de l'équipement approprié pour appliquer ce procédé de préparation.

○ La filtration stérilisante

Le procédé de stérilisation terminale ne peut pas être utilisé pour toutes les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) et la filtration stérilisante peut être une alternative. Les solutions sont filtrées à l'aide d'un type de filtre approprié au plus près du point de remplissage. Le filtre utilisé est à usage unique, stérile et possédant des pores de diamètre nominal inférieur ou égal à $0.22 \mu\text{m}$.

Avant d'utiliser cette méthode, il est important de s'assurer de la capacité de filtration du filtre ainsi que de la compatibilité physico-chimique avec la solution à filtrer. Devant le risque de contamination liée à la méthode de filtration, il est important de s'assurer de la contamination microbienne avant l'étape de filtration. Une étape supplémentaire de pré-filtration sur un filtre antibactérien peut être nécessaire dans les situations où la contamination microbienne initiale ne peut être limitée par d'autres procédés. (85) La filtration stérilisante est applicable dans notre établissement mais conduit à une perte de solution dans le volume mort du filtre, et nécessite d'utiliser un filtre à faible liaison protéique, l'inflximab étant un AC monoclonal.

- Préparation aseptique

Selon les BPP, « L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles en utilisant des matériels de préparation (dispositifs de transfert, articles de conditionnement) stérilisés selon les méthodes décrites à la Pharmacopée ». (85)

Afin de parvenir à cet objectif, il convient d'effectuer les manipulations dans des conditions et dans une enceinte où règne une asepsie rigoureuse c'est-à-dire dans une zone d'atmosphère contrôlée (ZAC). Les ZAC sont classées en 4 catégories selon le niveau de propreté (nombre maximal autorisé de particules par unité de volume dans la zone). (85)

La préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos consiste à prélever et transférer un produit stérile vers un autre contenant stérile, dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le dispositif de prélèvement sont maintenus en place tout au long de la procédure.

Le matériel utilisé pour la réalisation de la préparation doit être stérile et non réutilisable et avec des spécialités pharmaceutiques stériles autorisées en France.

Notre établissement dispose d'une hotte à flux d'air laminaire de classe A localisée dans une ZAC de classe B rendant possible la réalisation de préparation aseptique.

2.3.2.3 Contrôles analytiques

La Pharmacopée Européenne définit les essais à réaliser dans le cas de préparations de solution parentérale :

- Contamination particulaire : particules visibles
- Test de stérilité
- Test des endotoxines

Cependant, la réalisation de ces contrôles présente certaines contraintes : délai de rendu des résultats non compatible avec une préparation magistrale réalisée extemporanément et les volumes nécessaires insuffisants. Dans les protocoles d'induction de tolérance, la préparation est réalisée à partir d'une spécialité commerciale contrôlée et conforme selon un procédé de préparation aseptique. Dans ce cas, la validation de notre processus de préparation par un TRA et l'habilitation rigoureuse du personnel ne rendent pas indispensable le test de stérilité et d'endotoxines. (87) (85)

2.3.3 Modalités d'administration

Les solutions préparées seront administrées à l'aide d'un pousse seringue électrique (SE). Les RCP de l'infliximab (REMICADE®) recommandent d'utiliser uniquement un set d'administration muni d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores 1,2 micromètres ou inférieur) fourni par le laboratoire. (*Annexe 2*)

Cependant, ce dispositif d'administration est muni d'un perforateur qui s'adapte à une poche et non à une seringue. Nous avons dû trouver un filtre et un prolongateur conformes aux préconisations des RCP, et notamment un filtre à faible liaison aux protéines. Les filtres utilisés habituellement en Hôpital de Jour (HDJ) pour l'administration des chimiothérapies étaient en cellulose (MINISTART SARTORIUS) et ne convenaient pas à l'administration de l'infliximab. Une recherche bibliographique nous a permis de trouver un tableau comparatif des différents filtres en ligne pour l'administration des médicaments rédigé par les Hôpitaux Universitaires de Genève. (88) Le filtre PALL AEF1E correspond à notre besoin puisque la membrane SUPOR® est à faible liaison protéinique. (*Annexe 3*)

2.3.4 Prise en compte des contraintes logistiques

L'infliximab (REMICADE®) est une molécule onéreuse remboursée en sus de la T2A. (89)

Pour assurer son remboursement par l'assurance maladie, les indications doivent être respectées. La préparation ne peut donc pas être réalisée à l'avance sinon nous serions dans l'incapacité de justifier l'utilisation du REMICADE® dans le cas d'une annulation de cure pour raison médicale ou personnelle. Nous devons donc attendre le feu vert médical, lorsque le patient est arrivé et que le médecin l'a examiné, pour pouvoir débiter la préparation.

L'injection est réalisée en HDJ qui est ouvert de 7h30 à 16h30 et nécessite de garder le patient sous surveillance médicale 2h après la fin de l'administration.

Les protocoles de DM sont très longs et nécessitent une durée de perfusion de 4h à 6h. (6)(74)(79)(80)

L'administration et la surveillance nécessitent donc un délai incompressible de 6h à 8h, ce qui laisse peu de temps à la réalisation de la préparation dans les horaires d'ouverture de l'HDJ.

Une discussion a été conduite entre la pharmacie, l'équipe médicale et paramédicale, pour trouver une organisation permettant de répondre à ces contraintes de temps. Il a ainsi été convenu que le service devait donner le feu vert à la pharmacie au plus tard à 8h pour les protocoles les plus longs, accompagné de la transmission d'une ordonnance nominative conforme, afin que la préparation soit débutée au plus tôt. La pharmacie s'est engagée à réaliser la préparation dans les 2h suivants le feu vert, et donc à la dispenser pour 10h. Pour les protocoles de 6h, le médecin peut être amené à réserver une chambre en service d'hospitalisation pour assurer la surveillance du patient après la fermeture de l'HDJ.

2.3.5 Conclusion de l'étude de faisabilité

La préparation des protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab est réalisable mais nécessite une organisation sans failles et une coordination étroite entre la pharmacie, le personnel médical et paramédical pour respecter les délais incompressibles. Des améliorations ont été apportées depuis la mise en place de ces protocoles en 2011 avec notamment la mise en place d'une habilitation des opérateurs à la réalisation de préparations stériles, et une validation du processus de fabrication par un test de répartition aseptique qui seront décrits dans la suite de ce travail.

2.4 Élaboration du protocole de préparation

Nous allons maintenant nous intéresser à la rédaction du protocole de préparation qui comprends plusieurs étapes :

- 1/ La reconstitution de l'infliximab (REMICADE®) conditionné sous forme de poudre pour solution à diluer
- 2/ La réalisation des différentes dilutions en fonction des concentrations définies par le prescripteur
- 3/ Le conditionnement
- 4/ La dispensation et les dispositifs d'administration

2.4.1 Données de reconstitution et de dilution de l'infliximab

Les articles étudiés précédemment ne mentionnent pas les diluants et le matériel utilisé pour la préparation des différentes solutions. Nous nous sommes référés au RCP de l'infliximab (REMICADE®) pour déterminer les modalités de reconstitution et de dilution. Il est préconisé de reconstituer le flacon de poudre pour préparation injectable contenant 100 mg d'infliximab (REMICADE®) avec 10 ml d'eau pour préparation injectable (eau PPI) en utilisant une seringue équipée d'une aiguille de 21G ou de diamètre inférieur. Le jet d'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi en verre du flacon et pas directement au centre du lyophilisat. Il est recommandé de mélanger doucement la solution par rotation du flacon afin de dissoudre la poudre lyophilisée. (4)

La dilution doit être réalisée en utilisant une solution de NaCl 0,9%.

2.4.2 Rédaction du protocole de dilution

La première étape consiste à déterminer les dilutions à réaliser pour obtenir les solutions demandées par le prescripteur tout en tenant compte des volumes à administrer à chaque étape.

La synthèse des 25 protocoles d'induction de tolérance à l'infliximab (REMICADE®) est présentée dans le *tableau 10* ci-dessous :

	TEST CUTANÉ RENSEIGNÉ	NOMBRE DE PALIERS	NOMBRE DE SOLUTIONS UTILISÉES	CONCENTRATION DES SOLUTIONS UTILISÉES	DURÉE TOTALE D'INJECTION	INTERVALLE DE TEMPS ENTRE LES ÉTAPES	SURVEILLANCE DES PARAMÈTRES VITAUX
SYNTHÈSE DES PROTOCOLES DE L'HOPITAL NORD	OUI	8 À 12	2 À 3 SOLUTIONS	S1 : 0,02 MG/ML S2 : 0,2 MG/ML S3 : 2,5 MG/ML OU S1 : 0,25 MG/ML S2 : 2,5 MG/ML	4 À 6H	15 MINUTES	OUI

Tableau 10 : Synthèse des protocoles de l'Hôpital Nord

Ces protocoles de DM à l'infliximab nécessitent de rédiger un protocole de préparation propre à chaque patient, étant donné que la concentration des solutions à préparer et les volumes à administrer sont variables. Nous allons présenter la démarche en exposant le raisonnement pour un patient donné.

Prenons l'exemple du protocole médical suivant (*tableau 11*) :

Étape	Solution	Vitesse SE ml/h	Temps d'injection en min	Volume injecté en ml	Dose administrée en mg
1	1	5	15	1.25	0.25
2	1	10	15	2.5	0.5
3	1	20	15	5	1
4	1	40	15	10	2
5	2	10	15	2.5	6.25
6	2	20	15	5	12.5
7	2	30	30	15	37.5
8	2	35	131	76.4	191

Tableau 11 : Exemple de protocole d'induction de tolérance à l'infliximab

Le protocole médical impose la préparation de 2 solutions aux concentrations suivantes :

$S1 = 0,2 \text{ mg/ml}$ et $S2 = 2,5 \text{ mg/ml}$

Le volume (V) de S1 à administrer est de 18,75 ml et le volume (V) de S2 à administrer est de 98,9 ml.

La concentration de la solution mère (SM1) qui correspond au flacon d'infliximab (REMICADE®) 100 mg reconstitué avec 10 ml d'eau PPI est de 10 mg/ml.

Le protocole de préparation est le suivant :

1/ Préparation d'une solution intermédiaire $SM2 = 1 \text{ mg/ml}$

Prélever 1 ml de SM1 (soit 10 mg d'infliximab) à l'aide d'une seringue de 1 ml munie d'une aiguille de 21 G, et injecter cette solution dans un flacon vide stérile de 10 ml. Ajouter 9 ml de NaCl 0,9% en utilisant une seringue de 10 ml munie d'une aiguille de 21G. Nous obtenons une concentration de 10 mg/10 ml soit 1 mg/ml.

2/ Préparation de $S1 = 0,2 \text{ mg/ml}$; V minimum = 20,75 ml (18,75 ml nécessaire à l'administration, et environ 2 ml pour purger la tubulure pour perfusion)

Cette solution est réalisée en diluant au 1/5^{ème} la solution SM2 (C = 1 mg/ml).

Prélever 6 ml de SM2 (soit 6 mg d'infliximab) en utilisant une seringue de 10 ml munie d'une aiguille de 21G, et injecter cette solution dans un flacon vide stérile de 30 ml. Ajouter 24 ml de NaCl 0,9% en utilisant une seringue de 30 ml munie d'une aiguille de 21G. Nous obtenons une concentration de 6 mg/30 ml soit 0,2 mg/ml avec un volume suffisant pour l'administration et la purge de la tubulure pour perfusion.

3/ Préparation de $S2 = 2,5 \text{ mg/ml}$; V minimum = 100 ml (98,9 ml nécessaire à l'administration et environ 2 ml pour purger la tubulure pour perfusion)

Cette solution est réalisée en diluant au 1/4^{ème} la solution SM1 (C = 10 mg/ml)

Le volume est conséquent (minimum 100 ml) donc la dilution a été élaborée à partir d'une poche de NaCl 0,9% de 100 ml. Retirer 25 ml d'une poche de NaCl 0,9% en utilisant une seringue de 30 ml munie d'une aiguille de 21G.

Prélever 25 ml de SM1 (soit 250 mg d'infliximab) en utilisant une seringue de 30 ml munie d'une aiguille de 21G et injecter cette solution dans la poche de NaCl 0,9%. Nous obtenons une concentration de 250 mg/100 ml, soit 2,5 mg/ml.

2.4.3 Étiquetage

L'étiquetage des seringues est réalisé conformément aux règles d'étiquetage de l'ANSM pour une préparation administrée directement au patient, injectable, non hypertonique, non administrable par voie orale, et destinée à être administrée en perfusion. (90)

Les étiquettes doivent contenir les informations suivantes :

- Identification du patient : Nom et Prénom
- Dénomination de la préparation : Induction Infliximab (REMICADE®)
- Date d'administration avec la mention « utilisation extemporanée »
- Concentration : S1 = 0,2 mg/ml ; S2 = 2,5 mg/ml
- Mention Solution pour Perfusion - Voie IV - Ne pas avaler
- Substance active : Infliximab (REMICADE®) 6 mg pour S1 ; 250 mg pour S2
- Diluant : NaCl 0,9% qsp 30 ml pour S1 ; qsp 100 ml pour S2
- Identification de la pharmacie : Pharmacie Hôpital Nord – chemin des Bourrely – 13015
- N° de lot de la préparation
- N° d'ordonnancier de préparation
- Modalités de conservation : A conserver au réfrigérateur entre +2°C et +8°C

2.4.4 Conditionnement

Les solutions clairement identifiées doivent être conditionnées dans des seringues de 60 ml pour permettre une administration au pousse-seringue électrique. Le volume final doit être supérieur au volume à administrer pour autoriser la purge des tubulures de perfusion.

2.4.5 Dispensation et administration

La dispensation comprend les seringues et le matériel nécessaire à l'administration. Le service doit être bien informé de n'utiliser que les dispositifs fournis avec les seringues, puisque les filtres habituels en cellulose ne conviennent pas à l'administration de l'infliximab (REMICADE®).

La dispensation doit être tracée dans l'ordonnancier de dispensation papier conformément à nos procédures, ainsi qu'informatiquement dans le logiciel d'aide à la prescription PHARMA®.

2.5 Habilitation du personnel

Les BPP impose une habilitation du personnel à la réalisation des préparations magistrales.

La procédure d'habilitation des agents à la réalisation des préparations à l'AP-HM a été rédigée en coopération avec les 4 sites de l'AP-HM qui réalisent des préparations dans un objectif d'harmonisation. Il a été convenu qu'une validation initiale était nécessaire dans le but d'accréditer un nouvel opérateur.

Cette habilitation s'appuie sur une grille d'habilitation à la réalisation de préparations magistrales stériles et non stériles (*Annexe 4*). Cette habilitation obligatoire est complétée par la réalisation d'un test de remplissage aseptique pour tout personnel qui sera amené à réaliser une préparation stérile dans le but d'être administrée à un patient. Le protocole de TRA est propre à chaque site. Celui de l'Hôpital Nord repose sur le protocole précédemment décrit pour la validation du procédé de fabrication des tests de désensibilisation à l'infliximab.

L'opérateur sera habilité par le pharmacien référent au vu de l'interprétation des résultats bactériologiques (aucune croissance ne doit être observée) et en utilisant la grille d'évaluation de l'agent pour son habilitation à la réalisation de préparations stériles. (85)

2.6 Mise en place d'un test de remplissage aseptique

Le principe d'un test de remplissage aseptique (TRA) est de simuler dans l'ordre les manipulations réalisées dans les préparations stériles en remplaçant le produit pharmaceutique par un milieu de culture, puis d'incuber la préparation réalisée pendant 14 jours afin de confirmer l'absence d'agents contaminants. Cette simulation doit être renouvelée après toute modification de l'équipement et du procédé de préparation. (85)

Nous avons élaboré une procédure de TRA en s'appuyant sur les procédures de TRA déjà en place à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et les protocoles que nous avons pu identifier sur le site du GERPAC. (91) (92) (93)

Notre protocole a été développé selon le schéma de préparation des protocoles de DM à l'inflximab à l'Hôpital Nord.

Premièrement, nous avons listé les étapes que l'on retrouvait dans les différents protocoles de préparation des tests de désensibilisation (reconstitution, dilution dans des flacons vides, dilution dans des poches...). Les étapes critiques ont ensuite été regroupées en 7 manipulations afin de constituer un protocole de TRA permettant de valider tous les process y compris les plus complexes nécessitant 3 dilutions.

Le milieu de culture a été sélectionné en fonction de sa capacité à favoriser la croissance des micro-organismes (bactéries aérobies, levures et moisissures). Nous utilisons un bouillon de culture tryptone soja de 10 ml (hydrolysate de caséine et de soja) et qui servira de vecteur d'efficacité pendant tout le test.

Le protocole du TRA est le suivant :

- Manipulation 1 : Reproduire l'étape de prélèvement du solvant (EPPI, Glucose, NaCl 0.9%)

NB : Dans cette étape, le solvant est remplacé par le bouillon tryptone soja



- Manipulation 2 : Reproduire l'étape de reconstitution de la poudre injectable avec le solvant

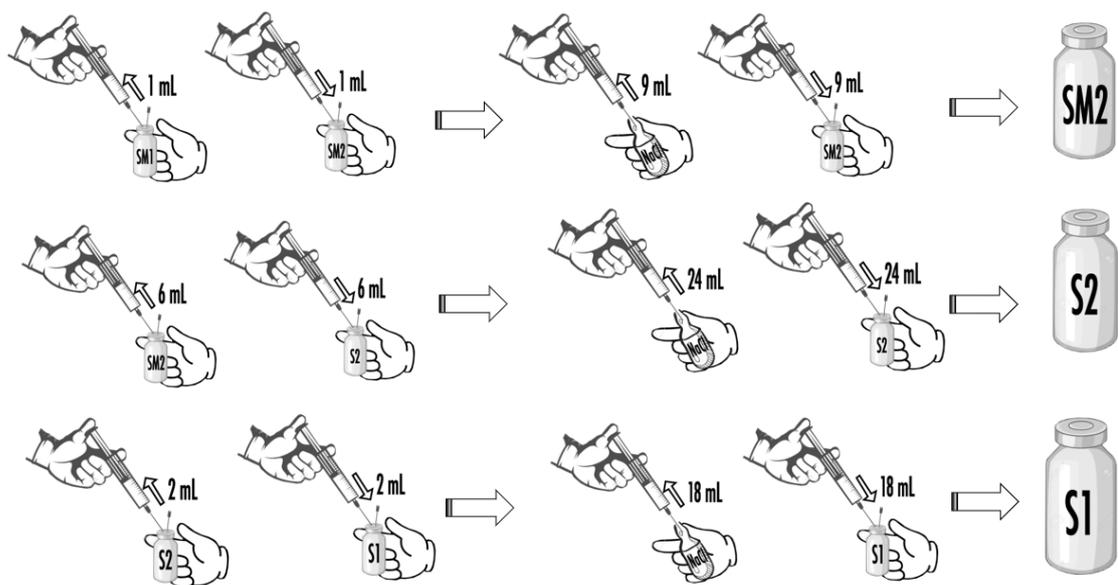
NB : Dans cette étape, le solvant est remplacé par le bouillon tryptone soja

La solution obtenue est nommée SM1 pour solution mère 1



- Manipulation 3 et 4 : Reproduire les étapes de prélèvement de la solution reconstituée par fraction et de transfert de la solution reconstituée dans un flacon stérile vide de 10 mL ou 30 mL, conditionnement intermédiaire pour effectuer des dilutions.

NB : Les solutions obtenues sont nommées SM2 (solution mère 2), S2 (solution 2) et S1 (solution 1)

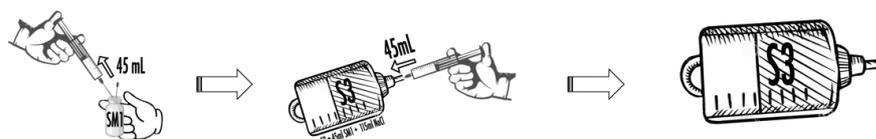


- Manipulation 5 : Reproduire l'étape de retrait d'un volume de solvant à partir d'une poche de perfusion de NaCl 0,9%



- Manipulation 6 : Reproduire l'étape de transfert de la solution reconstituée dans une poche de solvant après retrait du volume approprié.

NB : La solution obtenue est nommée S3



- Manipulation 7 : Reproduire l'étape de conditionnement en seringues de 60 mL.



Chaque échantillon est envoyé au Laboratoire de Contrôle de la Qualité (LCQ) du Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique (SCQIP) de l'AP-HM, qui réalise par la suite un contrôle microbiologique par turbidimétrie composé d'un test de stérilité et d'un test de fertilité.

La réalisation de ce TRA a permis de valider notre procédé de préparation aseptique. Ce protocole de TRA est également utilisé pour l’habilitation du personnel à la réalisation de préparation stérile.

2.7 Retour d’expérience et non-conformités rencontrées

Les contraintes logistiques des protocoles de DM nécessitent une organisation sans faille, et tout retard dans la réalisation de la préparation aura des conséquences pour le patient et le personnel soignant (retard de prise en charge, heures supplémentaires...).

Depuis l’instauration de l’activité, deux types de non-conformités majeures ont pu être identifiés et ont conduit à mettre en place des mesures correctives. (*Tableau 12*)

Type de non-conformités	Carottage des septums lors du prélèvement et/ou de l’injection dans les flacons intermédiaires utilisés pour la réalisation des dilutions.	Floculation de la solution au contact du joint de piston de la seringue lors du conditionnement
Conséquences	Préparation recommencée entièrement, retard de prise en charge	
Cause(s) identifiée(s)	Utilisation d’aiguille de 18G	Interaction entre le lubrifiant du joint du piston de la seringue et la solution de REMICADE®
Action mise en œuvre	Mise à jour des protocoles et utilisation d’aiguilles de 21G pour percuter les flacons.	Déclaration de matériovigilance auprès du laboratoire fabricant les seringues utilisées pour le conditionnement. Changement de fournisseur des seringues utilisées.

Tableau 12 : Non-conformités observées depuis la mise en place de l’activité

Depuis la mise en œuvre de ces mesures d’améliorations, ces deux types de non-conformités ne se sont pas reproduites.

**PARTIE III : Retour d'expérience de la prise
en charge des patients atteints de maladies
inflammatoires chroniques ayant bénéficié
d'induction de tolérance à l'infliximab**

1. Présentation et objectif du travail

Ce travail a pour but de réaliser un état des lieux de la prise en charge des patients ayant bénéficié d'un protocole d'induction de tolérance à l'infliximab (REMICADE®) pour la prise en charge de leur maladie inflammatoire chronique (maladie de Crohn (MC), rectocolite hémorragique (RCH) et spondylarthrite ankylosante (SA)) : critères d'éligibilité, efficacité et causes d'arrêt.

2. Matériel et méthode

2.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective menée chez des patients suivis et traités pour une maladie inflammatoire chronique, ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à l'infliximab et ayant reçu au moins une cure d'induction de tolérance à cette molécule, dans le service de pneumo-allergologie « Clinique des Bronches, de l'Allergie et du Sommeil » à l'Hôpital Nord de Marseille.

Ce travail repose sur l'étude des dossiers de 25 patients ayant bénéficié d'une induction de tolérance à l'infliximab en HDJ sur une période allant de janvier 2011 à janvier 2023 inclus.

2.2 Population étudiée

Cette étude inclus des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et spondylarthrite ankylosante) ayant bénéficié d'une induction de tolérance à l'infliximab en HDJ à la suite d'une réaction allergique à cette molécule.

2.3 Paramètres étudiés

Les différents paramètres étudiés lors de ce travail ont été :

- Des données démographiques et cliniques : le sexe des patients, la pathologie (MICI ou maladie rhumatismale et le type de MICI) et l'âge des patients (âge au diagnostic de la pathologie et âge à l'initiation d'un protocole d'induction de tolérance) ; le terrain physiopathologique et les antécédents allergiques n'ont pas été étudiés.
- L'historique thérapeutique : les traitements reçus avant la mise sous infliximab, la place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique parmi les autres anti-TNF α .
- Des données sur la réaction allergique à l'infliximab : le moment d'apparition de la réaction allergique, le type d'hypersensibilité rencontrée (immédiate ou retardée), la symptomatologie de la réaction, le moment de survenue par rapport à l'initiation du traitement par anti-TNF α ;
- Des données sur le protocole d'induction de tolérance à l'infliximab : la date d'initiation du protocole, le nombre de cures reçues par le patient, la date d'arrêt du protocole et le motif d'arrêt du traitement.

2.4 Recueil des données

Dans un premier temps, nous avons élaboré la liste des patients traités par un protocole d'induction de tolérance pendant la période de l'étude grâce aux protocoles de préparation classés et archivés au préparatoire de la pharmacie de notre établissement.

Les caractéristiques des patients, de leur maladie et de leur traitement ont été obtenues de façon rétrospective par consultation des dossiers patients informatisés grâce au logiciel AXIGATE® et des dossiers papiers dans le service d'hépatogastroentérologie. Les dossiers des patients ont été consultés depuis la date de début du suivi de leur maladie inflammatoire pour obtenir un historique complet. Les données recueillies ont été saisies dans une base de données Excel® avant d'être analysées.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

3.1.1 Cohorte

Notre cohorte comprend 25 patients atteints de maladie inflammatoire chronique et ayant bénéficié d'un protocole d'induction de tolérance à l'infliximab (REMICADE®) sur la période choisie entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 janvier 2023.

Parmi les 25 patients inclus, la majorité d'entre eux avait une MC. En effet, 20 patients étaient atteints de MC (80%), 4 de RCH (16%) et 1 patiente était atteinte de SA (1%). La répartition de la population étudiée en fonction de la maladie inflammatoire chronique est présentée à travers la *figure 27*.

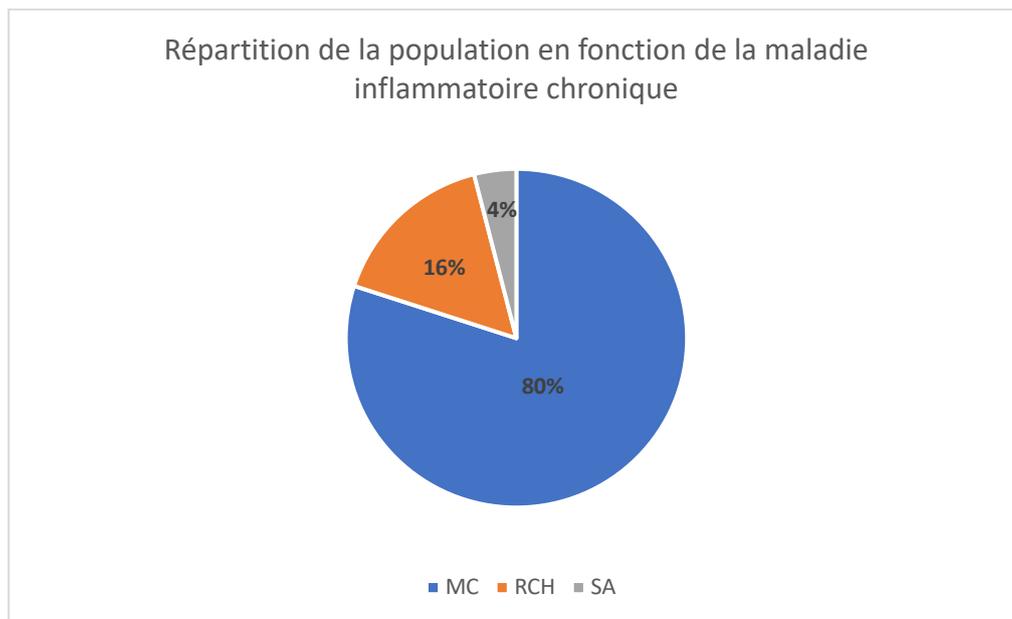


Figure 27 : Répartition de la population en fonction de la maladie inflammatoire chronique

3.1.2 Sexe

Sur ces 25 patients, on observe une prédominance féminine. On compte 19 femmes (76%) et 6 hommes (24%) ; soit un sex-ratio de 0,32.

Parmi les patients atteints de MC, on recensait 5 hommes (25%) et 15 femmes (75%), et parmi les patients atteints de RCH, 1 homme (25%) et 3 femmes (75%). La répartition des patients en fonction du sexe est identique quel que soit le type de MICI observé. Certains patients étaient atteints d'une MICI en premier lieu et ont développé par la suite une SPA. En effet 4 patients (16%) étaient atteints à la fois de MC et de SPA. (Figure 28)

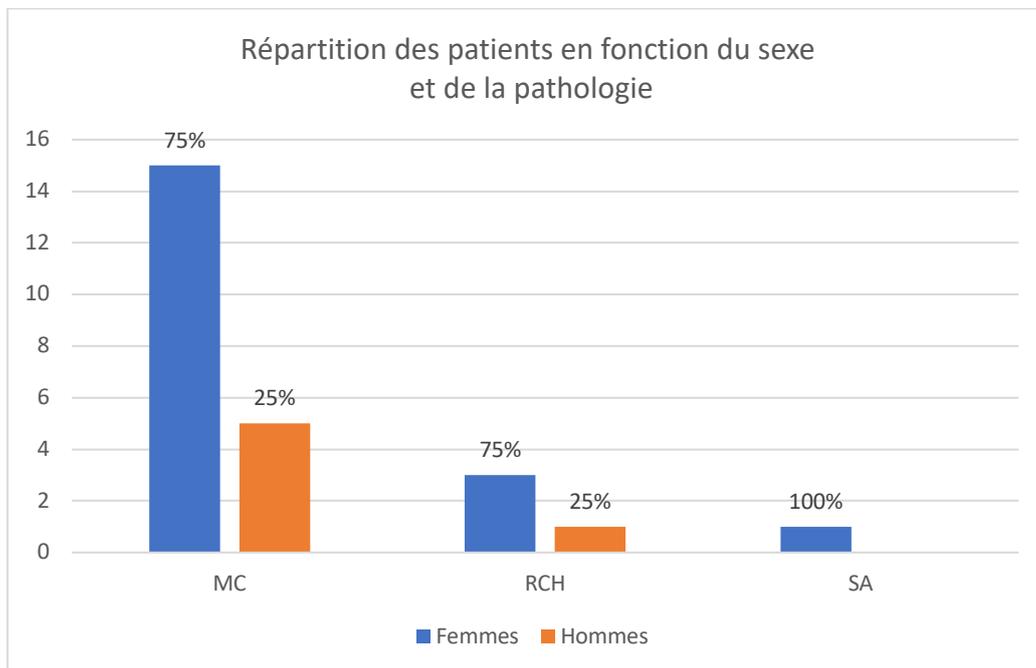


Figure 28 : Répartition des patients en fonction du sexe et de la pathologie

Le sex-ratio des patients atteints de MICI était en faveur des femmes et était identique dans les deux types de MICI : il était de 0,33. (Figure 29).

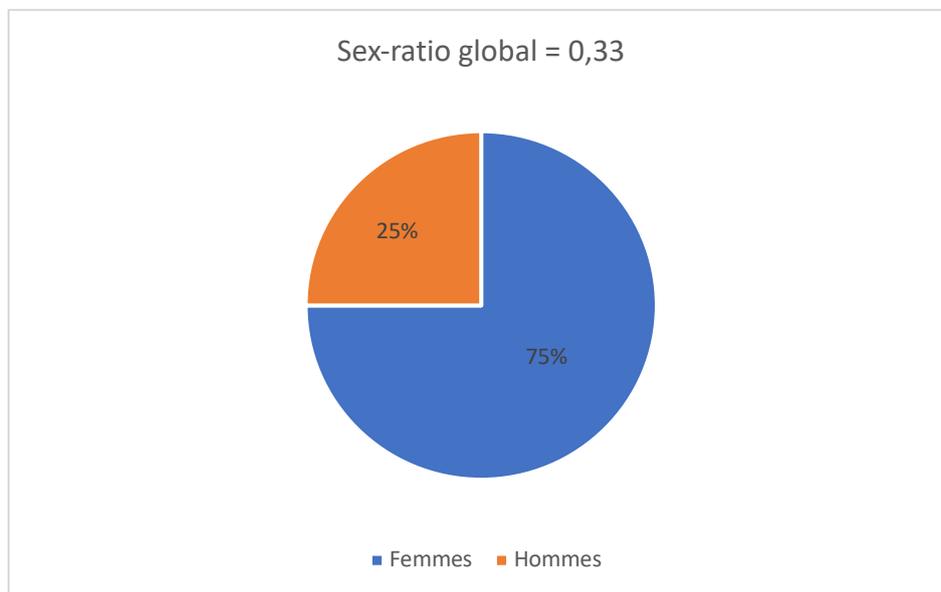


Figure 29 : Sex-ratio des patients atteints de MICI

3.1.3 Age

L'âge moyen à la découverte de la pathologie était de 22,2 ans \pm 10,0 ans (de 7 à 46 ans). Pour la patiente atteinte de SA, l'âge au diagnostic n'a pas été retrouvé. Parmi notre population de patients, l'âge moyen au diagnostic était sensiblement identique en fonction du sexe : 22,7 ans \pm 13,0 ans chez les hommes contre 22,1 ans \pm 9,2 ans chez les femmes. (Figure 30)

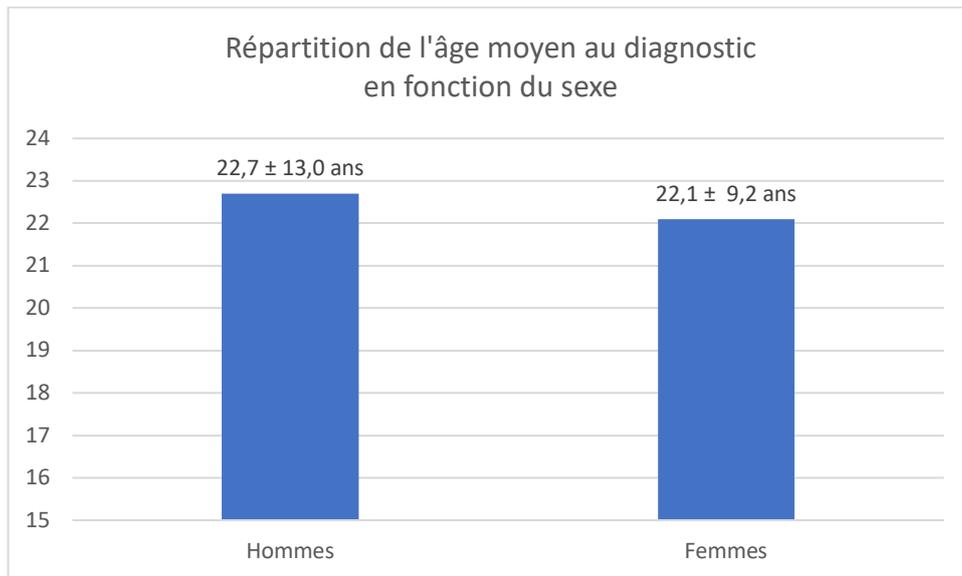


Figure 30 : Répartition de l'âge moyen au diagnostic en fonction du sexe

L'âge moyen au diagnostic en fonction du type de MICI a également été analysé : il était de 22,7 ans \pm 10,5 ans pour la MC contre 19,8 ans \pm 4,3 ans pour la RCH. (Figure 31)

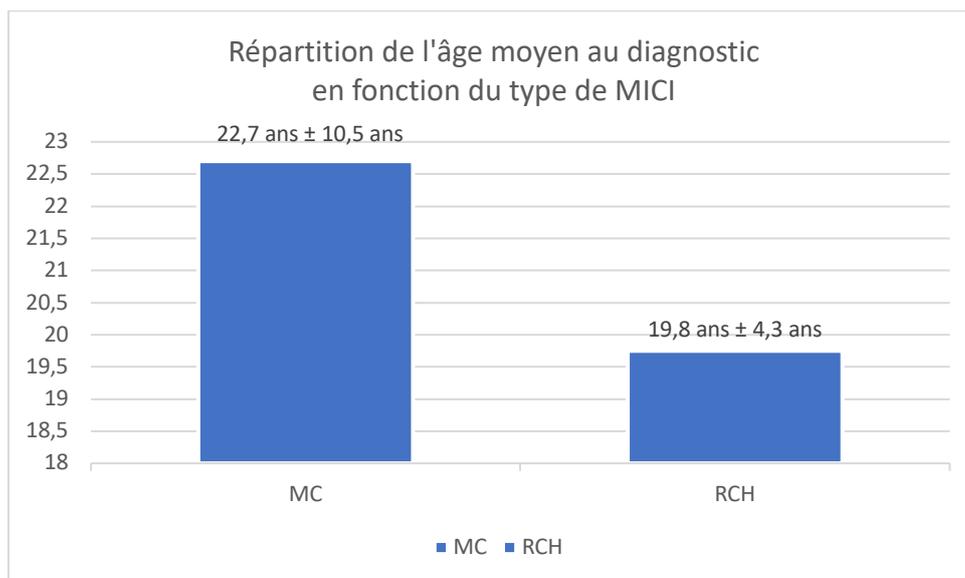


Figure 31 : Répartition de l'âge moyen au diagnostic en fonction du type de MICI

L'âge moyen des patients à l'initiation d'un protocole d'induction de tolérance à l'infliximab était de 30,3 ans \pm 8,9 ans. Dans la population féminine, l'âge moyen à l'initiation était de 30,2 ans \pm 9,1 ans contre 30,5 ans \pm 9,3 ans dans la population masculine.

Quel que soit le sexe du patient, les âges moyens à l'initiation d'un protocole étaient sensiblement identiques en fonction du type de MICI : pour les patients atteints de MC il était de 31,6 ans \pm 9,9 ans chez les hommes et de 30,6 ans \pm 8,6 ans chez les femmes et pour les patients atteints de RCH, il était de 23,7 ans \pm 7,8 ans chez les femmes. L'âge du seul homme atteint de RCH était de 25 ans. (Figure 32)

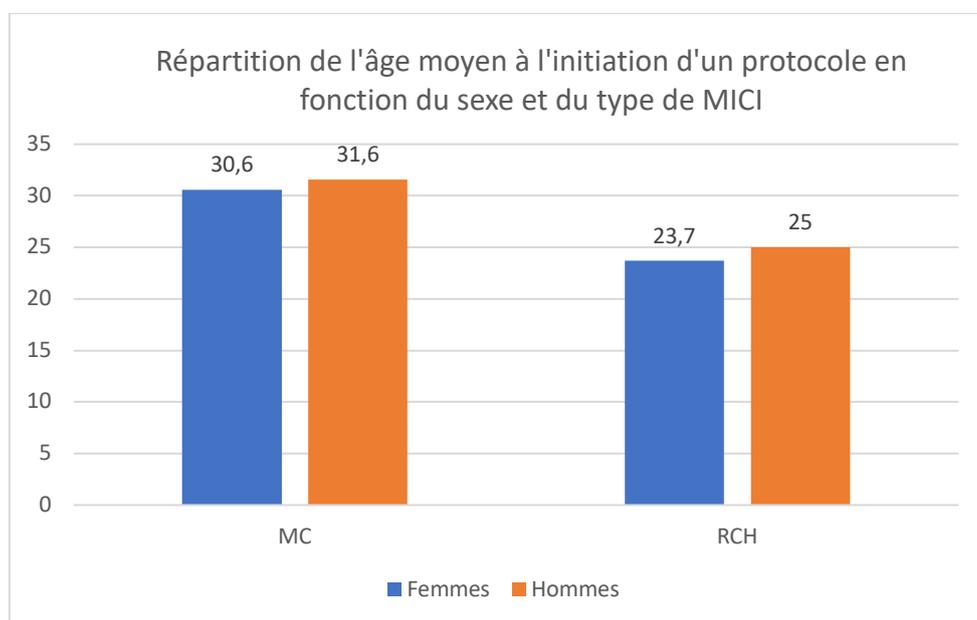


Figure 32 : Répartition de l'âge moyen à l'initiation d'un protocole d'induction en fonction du sexe et du type de MICI

3.2 Historique thérapeutique

3.2.1 Place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique

Sur les 25 patients, toutes pathologies confondues, l'infliximab était prescrit en 1^{ère} ligne thérapeutique en association avec l'azathioprine (IMUREL[®]) pour un patient (4%), en 2^{ème} ligne pour 6 patients (24%), en 3^{ème} ligne pour 8 patients (32%), en 4^{ème} ligne pour 6 patients (24%) et en 5^{ème} ligne ou plus pour 2 patients (8%). Les traitements antérieurs à l'infliximab n'ont pas été retrouvés pour 2 patients (8%). (Figure 33)

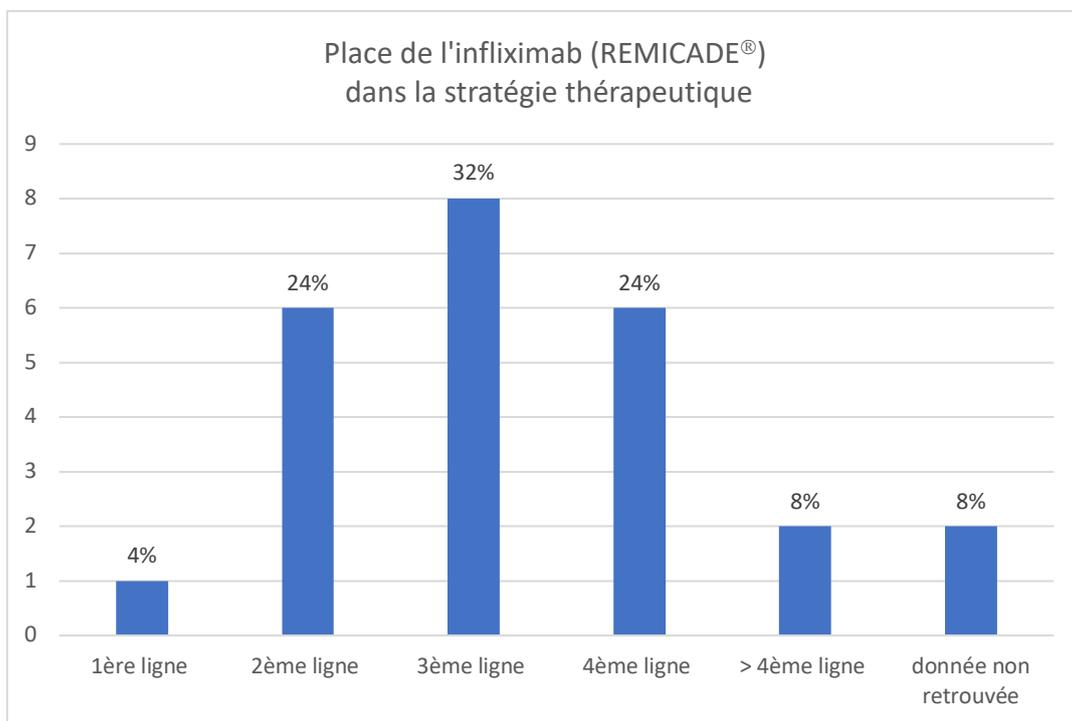


Figure 33 : Place de l'infliximab (REMICADE[®]) dans la stratégie thérapeutique

3.2.2 Place de l'infliximab parmi les anti-TNF α

L'infliximab était le premier anti-TNF α prescrit chez 11 patients (44%). La moitié des patients avait déjà été exposée au préalable à l'adalimumab (HUMIRA[®]), un autre anti-TNF α , avant l'instauration de l'infliximab. Pour 2 des patients (8%) cette donnée n'a pas été retrouvée. (Figure 34)

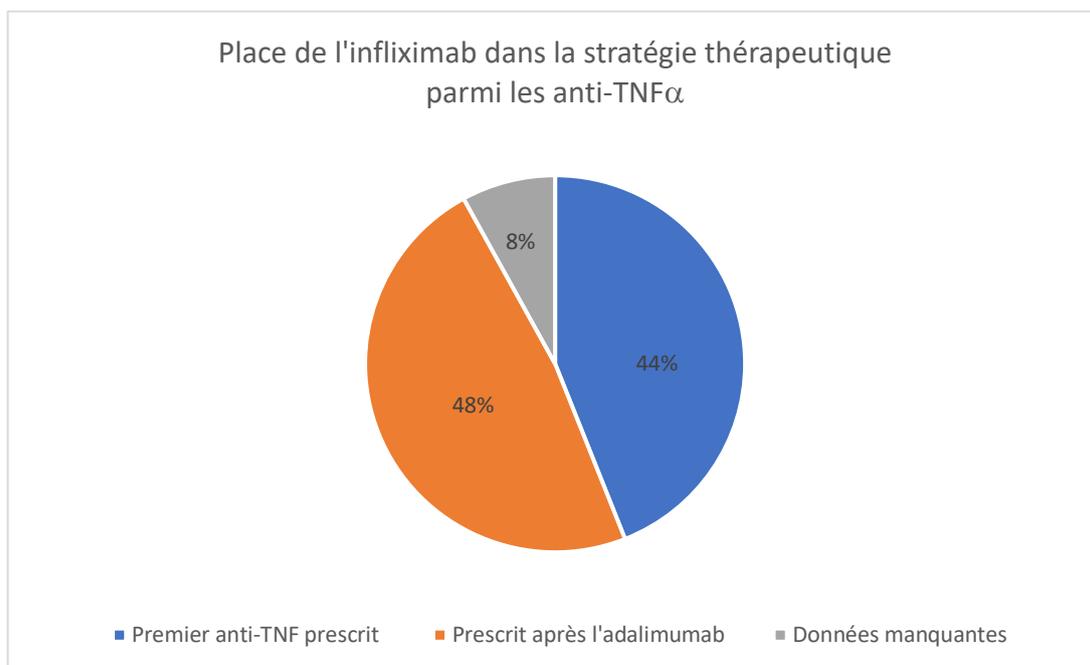


Figure 34 : Place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique parmi les autres anti-TNF α

3.3 Présentation des données relatives à la réaction d'hypersensibilité à l'infliximab

3.3.1 Type de réaction d'hypersensibilité observée

Parmi les patients inclus dans cette étude, 21 patients (84%) ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate et un patient (4%) a présenté une réaction d'hypersensibilité retardée dont la symptomatologie clinique n'a pas été identifiée. Les données concernant la réaction allergique à l'infliximab n'ont pas été retrouvées pour 3 patients (12%). Nous entendons par réaction d'HS immédiate toute réaction survenue au cours de l'administration de l'infliximab. (Figure 35)

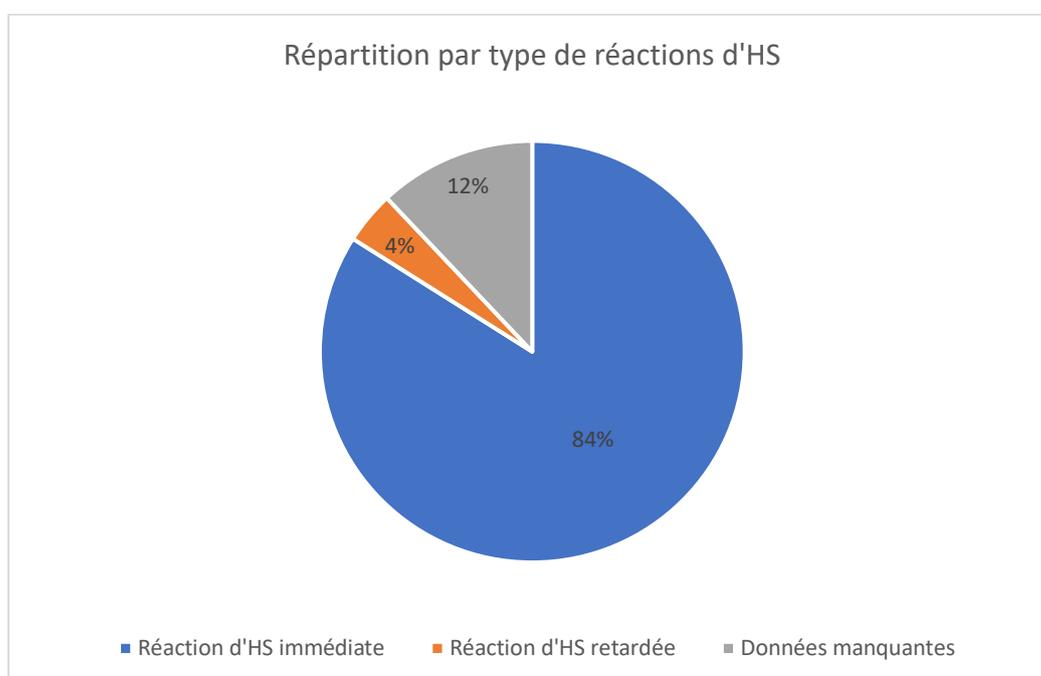


Figure 35 : Répartition par type de réactions d'HS

3.3.2 Moment de survenue des réactions d'HSM à l'infliximab

Aucune réaction n'a été observée à la première injection. Des réactions immédiates ont été plus fréquentes entre la 2^{ème} à la 5^{ème} injection et de façon plus rare à la 6^{ème}, 8^{ème}, 10^{ème}, 11^{ème} et 16^{ème} injection. En effet, la moitié des patients ont présenté une réaction à l'infliximab avant la 5^{ème} injection et 60% avant la 6^{ème} injection. Au-delà de la 5^{ème} injection, les réactions d'hypersensibilité sont plus rares. (Figure 36)

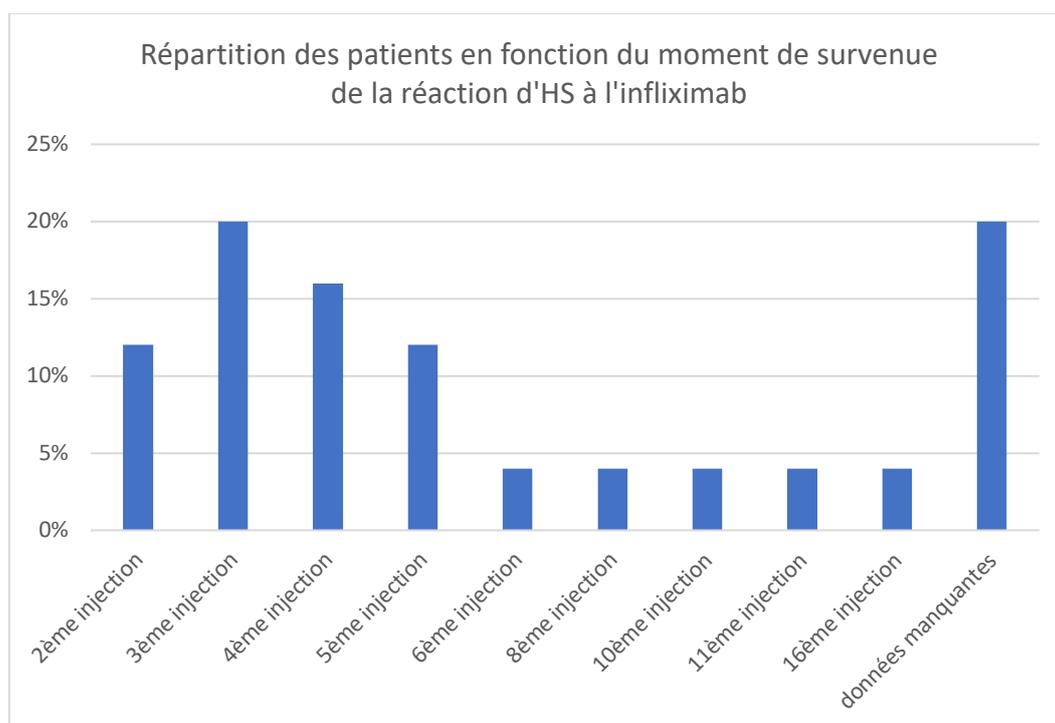


Figure 36 : Répartition des patients en fonction du moment de survenue de la réaction d'HS

3.3.3 Tableau clinique observé lors de la réaction allergique à l'infliximab

Nous allons détailler la symptomatologie clinique observée lors des réactions d'HS immédiates.

Les signes cutanéomuqueux représentent la symptomatologie clinique la plus fréquemment rencontrée lors d'une réaction allergique à l'infliximab. En effet la majorité des patients inclus dans notre étude ont présenté des signes cutanéomuqueux lors de la réaction d'HS à l'infliximab (20 patients soit 95,2%).

Des signes respiratoires ont été observés chez 17 patients (81,0%), des signes gastro-intestinaux chez 3 patients (14,3%), des signes cardio-vasculaires chez 5 patients (23,8%) et enfin des signes neuro-musculaires chez 4 patients (19,0%). (Figure 37)

Dix-huit patients (85,7%) ont présenté plusieurs symptômes.

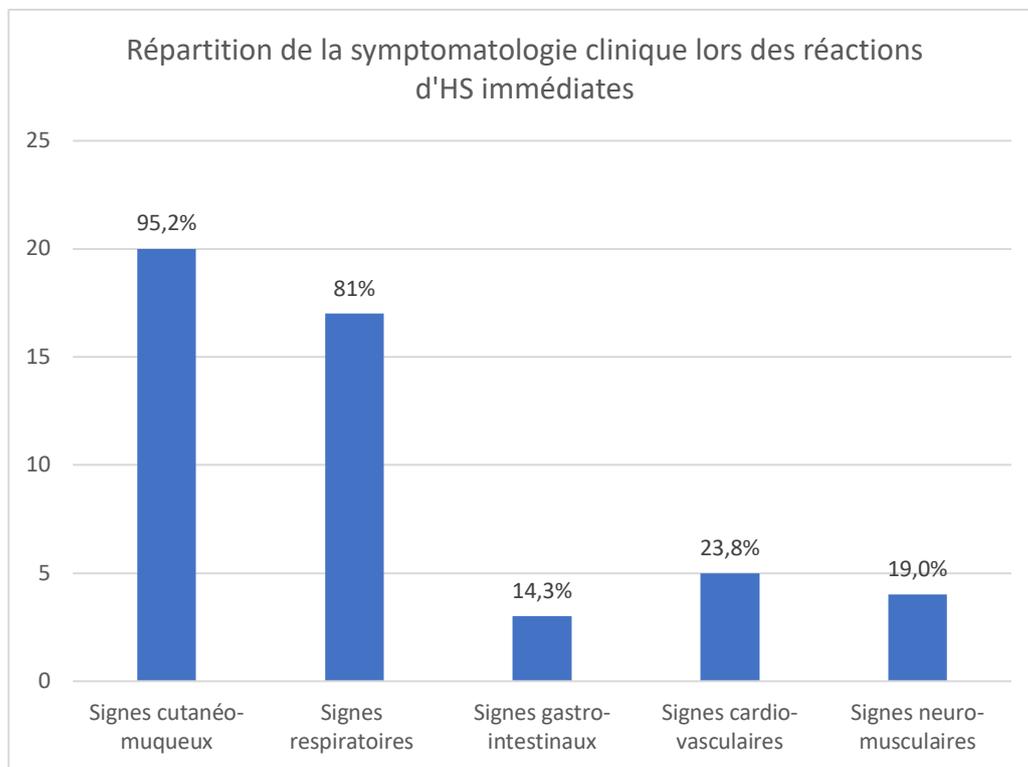


Figure 37 : Répartition de la symptomatologie clinique lors des réactions d'HS immédiates

Nous avons ensuite classé les symptômes cliniques rencontrés par domaine clinique.

Parmi les 20 patients ayant présenté des signes cutanéomuqueux, un érythème a été observé chez 12 patients, un prurit chez 3 patients, une urticaire chez un patient, un œdème de la face et/ou des muqueuses chez 7 patients. La description des signes cutanéomuqueux n'a pas été développée pour 3 patients. 5 patients ont présenté une association de plusieurs de ces signes cliniques.

Concernant la sphère respiratoire, la dyspnée retrouvée chez 13 patients est le signe respiratoire le plus fréquemment rencontré (76,5%). Une oppression thoracique est retrouvée chez 4 patients (23,5%) et une striction laryngée chez 2 patients (11,8%). Une association de signes respiratoires a été observée chez 2 patients (11,8%). Quatre patients n'ont présenté aucun signe respiratoire. (*Figure 38*)

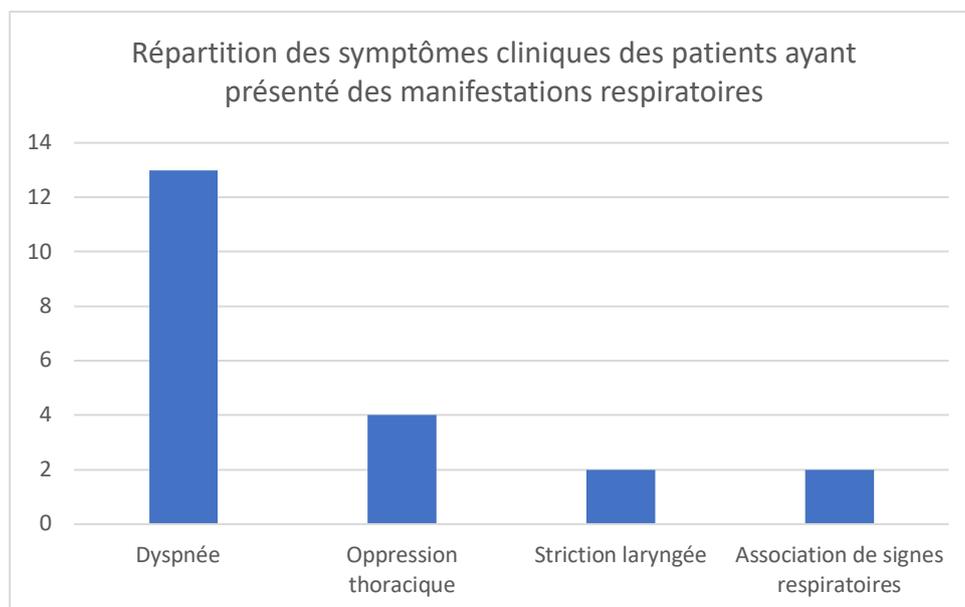


Figure 38 : Répartition des symptômes cliniques des patients ayant présenté des manifestations respiratoires

Les signes gastro-intestinaux sont peu fréquents. En effet, 2 patients se sont plaints de nausées, un seul de vomissements et un patient de douleurs abdominales. (Figure 39)

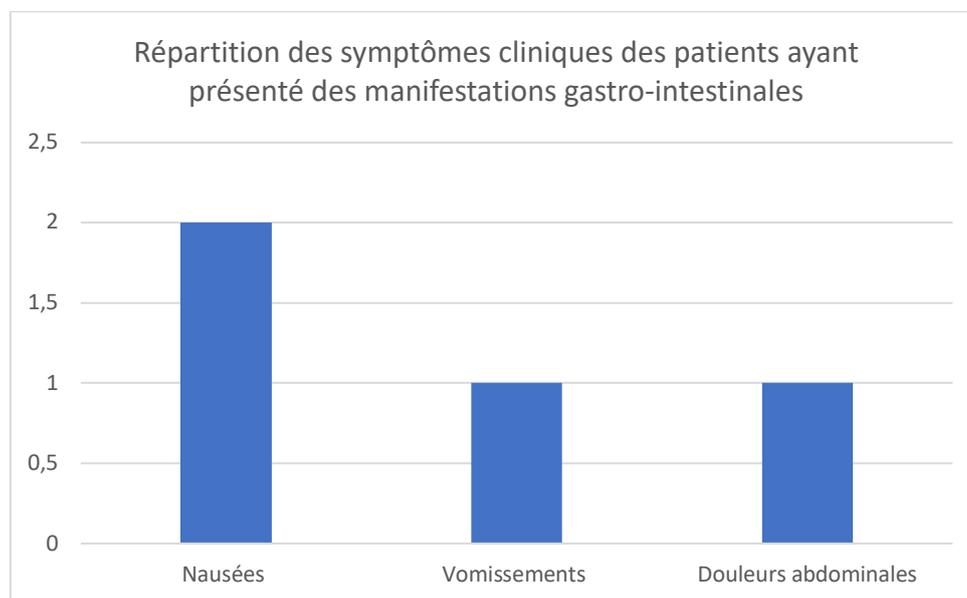


Figure 39 : Répartition des symptômes cliniques des patients ayant présenté des manifestations gastro-intestinales

Au niveau cardio-vasculaire, 3 patients ont présenté une hypotension et un seul une hypertension. Enfin, un malaise est survenu chez 4 patients.

Devant ses effets indésirables, l'infliximab a été remplacé par d'autres molécules (*switch* vers un autre anti-TNF α ou vers une autre classe pharmacologique). Mais devant un contrôle insuffisant ou inefficace de la pathologie et dans les situations où le REMICADE[®] restait la seule alternative efficace, ces patients ont été inclus dans un protocole d'induction de tolérance.

3.4 Résultats des patients ayant bénéficié d'un protocole d'induction à l'infliximab

3.4.1 Nombre total de cures d'induction de tolérance à l'infliximab réalisées

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 janvier 2023, nous avons réalisé au total 291 cures d'induction de tolérance à l'infliximab pour les 25 patients concernés. Compte tenu des données manquantes concernant les arrêts de traitement, le nombre exact de cures s'étant déroulées sans effet indésirable n'a pas pu être établi.

3.4.2 Nombre moyen de cures d'induction réalisées par patient

Le nombre moyen de cures d'induction de tolérance réalisées est de 9,8 cures \pm 13,6 cures. Au cours de notre étude, un patient bénéficie en moyenne de 10 cures d'induction de tolérance à l'infliximab.

Les cures sont espacées de 6 à 8 semaines selon les patients et la pathologie lors de la phase d'entretien.

A ce jour, une patiente bénéficie toujours de cures d'induction de tolérance à l'infliximab dans le cadre du traitement de sa RCH. Au 31 janvier 2023, elle a réalisé sa 51^{ème} cure d'infliximab.

Le nombre maximal de cures d'infliximab reçues par un patient dans le cadre d'un protocole de désensibilisation est de 64 cures.

Au total dans notre cohorte, 14 patients (58,3%) ont reçu plus de 3 cures d'induction à l'infliximab, 3 patients (12,5%) ont bénéficié de 3 cures, 6 patients (25,0%) de 2 cures et 1 patient (4,2%) d'une seule cure d'induction. (*Figure 40*)

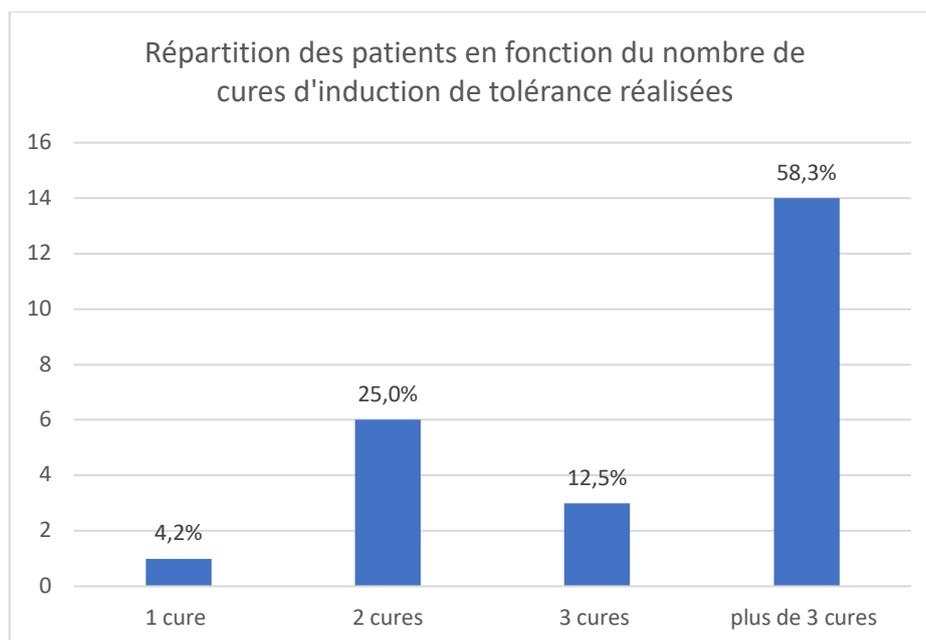


Figure 40 : Répartition des patients en fonction du nombre de cures d'induction de tolérance réalisées

3.4.3 Devenir des patients inclus dans l'étude

Onze patients (44%) ont dû arrêter le protocole pour intolérance à l'infliximab, 11 (44%) pour cause d'inefficacité de l'infliximab sur le contrôle de la pathologie, 1 (4%) devant une maladie stabilisée. Au 31 janvier 2023 une patiente (4%) bénéficie encore de cures d'induction de tolérance à l'infliximab, comme dit précédemment. Cette donnée n'a pas été retrouvée pour un patient (4%). (Figure 41)

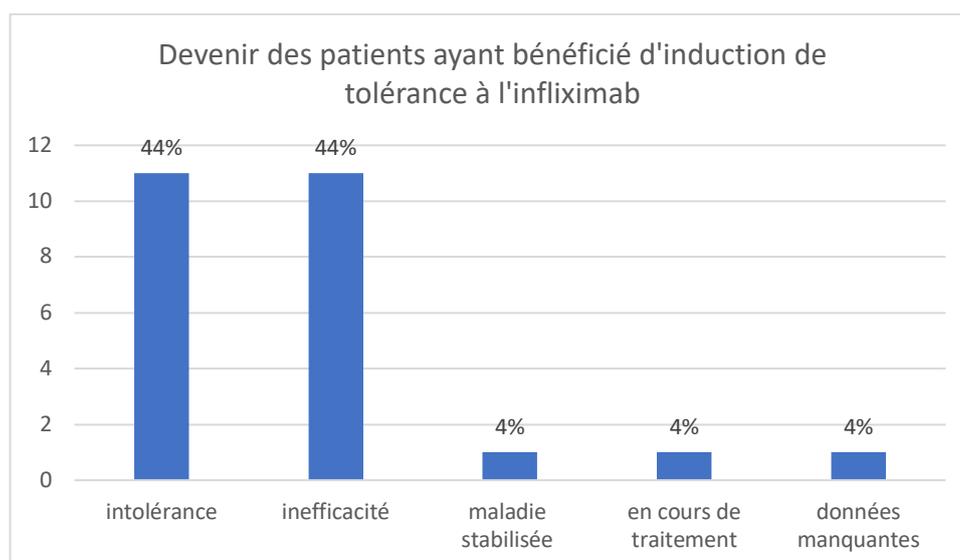


Figure 41 : Devenir des patients ayant bénéficié d'induction de tolérance à l'infliximab

Pour les 11 patients ayant arrêté les cures d'induction pour cause d'intolérance au traitement, nous avons comparé la symptomatologie observée lors de la réaction initiale à l'infliximab *versus* celle observée lors des cures d'induction de tolérance. Nous avons pu analyser les symptômes cliniques retrouvés à la réaction initiale et lors des inductions pour 6 patients (55%). Une atténuation des symptômes de la réaction allergique a été retrouvée chez 3 patients (50%). Lors de la réaction initiale, ces patients ont présenté à la fois des symptômes cutanés et respiratoires mais uniquement des symptômes cutanés lors de la réaction observée lors d'une cure d'induction de tolérance. Pour un patient (17%), une réaction retardée a été observée lors du traitement par induction bien qu'il ait présenté une réaction immédiate à l'injection d'infliximab. La même symptomatologie a été observée pour 2 patients (33%) à l'initiation et lors des cures d'induction à l'infliximab. (Figure 42)

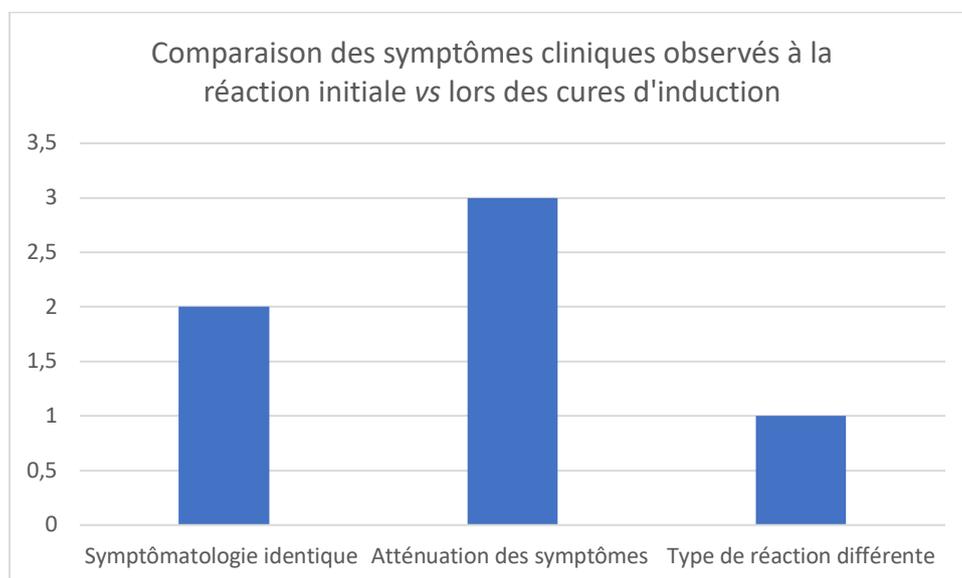


Figure 42 : Comparaison des symptômes cliniques observés à la réaction initiale vs lors des cures d'induction

4. Discussion

Notre étude avait pour but de réaliser un retour d'expérience des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, intolérants à l'infliximab (REMICADE®) qui était la seule molécule efficace, ayant bénéficié de cures d'induction de tolérance à cette molécule.

L'étude de faisabilité de la préparation a mis en évidence la complexité de la mise en place de ce type de protocole qui nécessite une collaboration étroite entre la pharmacie, le personnel médical et paramédical. Nous avons montré que malgré les difficultés et les délais d'attente incompressibles, l'administration de ces cures d'induction en HDJ était réalisable. Ces protocoles d'induction nécessitent cependant une organisation sans faille à chaque étape, et notamment au niveau de la pharmacie qui doit réaliser la préparation dans les temps pour ne pas retarder les étapes suivantes. Le respect des délais est important pour assurer l'adhésion des patients à ces protocoles contraignants qui nécessitent leur présence de 8h à 16h minimum en restant à jeun pendant toute la durée du protocole.

Nous avons ensuite réalisé un état des lieux de la prise en charge de ces patients sur une période allant de la mise en place du protocole de préparation en janvier 2011 au mois de janvier de l'année en cours (12 ans).

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux données démographiques de notre population. Les caractéristiques de notre population atteinte de maladies inflammatoires chroniques semblaient proches de celles observées dans la littérature.

En effet, dans notre étude, la majorité des patients était de sexe féminin quel que soit le type de maladie inflammatoire chronique. Cette prédominance féminine est classiquement retrouvée dans ce type de pathologies. Selon l'étude nationale « Regards croisés sur les MICI » réalisée par l'AFA Crohn RCH France entre octobre et décembre 2020, les patients étaient également majoritairement des femmes (plus de 73%). (94)

Selon le registre EPIMAD, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin touchent majoritairement les sujets jeunes, avec un âge de diagnostic entre 20 et 30 ans. Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients au moment de la découverte de leur pathologie était de 22 ans. (9)

80% des patients inclus dans notre étude étaient atteints de MC contre 16% atteints de RCH. Cette répartition en faveur de la MC parmi les 2 MICI étudiées est confirmée par le registre EPIMAD et par les différents travaux réalisés sur les MICI. (95)

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la place de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique. Pour plus de 60% des patients, l'infliximab a été instauré en 3^{ème} ligne ou au-delà de la 3^{ème} ligne thérapeutique, après échec ou intolérance des traitements conventionnels, en accord avec les recommandations de prise en charge des MICI. Les prescripteurs se retrouvaient donc en impasse thérapeutique en cas d'allergie à l'infliximab, et le recours aux cures d'induction de tolérance se révélait être la dernière alternative. La symptomatologie clinique observée lors des injections d'infliximab a également été étudiée. La répartition des signes cliniques retrouvée pour notre population est semblable à celle rapportée par des revues de la littérature avec par ordre de fréquence : signes cutanés, signes respiratoires, signes cardio-vasculaires, signes neurologiques et enfin signes gastro-intestinaux. (52)

Ensuite, nous nous sommes focalisés sur l'efficacité des cures d'induction de tolérance. Nous avons pu mettre en évidence une tendance à une diminution de la gravité des réactions d'hypersensibilités observées lors des inductions de tolérance. En effet, les réactions observées lors des inductions de tolérance à l'infliximab sont significativement moins fréquentes et moins importantes comparativement aux réactions initiales. Seuls des symptômes cutanés et respiratoires sont survenus lors des cures d'induction, aucun symptôme grave de grade III tel qu'une hypotension ou un bronchospasme n'a été observé. Une étude recensant les réactions d'hypersensibilités de 16 anticorps observées lors de désensibilisations de 104 patients confirme les données retrouvées au cours de notre travail. Cette étude a montré une diminution du degré de sévérité des réactions survenues pendant la désensibilisation comparativement aux réactions d'hypersensibilités initiales. (52)

Au cours de notre étude (n = 25 patients), nous avons réalisé 291 cures d'induction à l'infliximab. Compte tenu des données manquantes d'arrêt du traitement, le nombre exact de cures s'étant déroulées sans effets indésirables allergiques n'a pas pu être établi. Cependant, on estime que moins de 30% des patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité au cours de l'induction confirmant ainsi l'efficacité de ce type de procédure dans la prise en charge des patients intolérants à cet anti-TNF α . L'efficacité de cette approche thérapeutique a été prouvée

dans l'étude précédemment citée où des réactions d'HS au cours de la désensibilisation sont survenues chez seulement 23 % des patients.

A ce jour, une patiente bénéficie toujours de cures d'induction de tolérance à l'infliximab dans le cadre de sa RCH. Elle avait présenté une réaction anaphylactique de grade II lors de la 3^{ème} injection d'infliximab. En impasse thérapeutique après échec des traitements conventionnels (corticothérapie et immunosuppresseurs) et de l'adalimumab (HUMIRA®), un protocole d'induction de tolérance lui a donc été proposé et ce traitement spécifique permet une prise en charge optimale de sa pathologie depuis 2014.

A travers notre étude, nous avons pu observer qu'au fil des années, le nombre de préparations d'induction de tolérance à l'infliximab a fortement diminué. Ce constat s'explique par l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules ces dernières années (ustékinumab (STELARA®), védolizumab (ENTYVIO®)). Actuellement, lorsque qu'un patient présente un effet indésirable de type réaction d'hypersensibilité, le switch vers une autre molécule semble être préféré à la mise en place de ce protocole à risque et contraignant pour le patient.

Bien que les préparations d'induction de tolérance à l'infliximab soient moins nombreuses, l'expertise que nous avons pu acquérir nous permet de répondre à la demande de préparation de protocoles d'induction de tolérance pour d'autres médicaments, dans d'autres pathologies. Nous avons récemment mis en place un protocole d'induction au védolizumab (ENTYVIO®) pour une patiente atteinte de rectocolite hémorragique en impasse thérapeutique, et un protocole d'induction de tolérance au MYOZYME® pour une patiente atteinte de la maladie de pompe. Dans certaines situations, la molécule incriminée dans la réaction anaphylactique reste la seule thérapeutique ayant prouvé une efficacité et un protocole d'induction est donc indispensable.

La manière la plus pertinente pour réaliser notre objectif qui était de faire un état des lieux des patients traités par une induction de tolérance à l'infliximab atteints de maladies chroniques inflammatoires était de réaliser une étude observationnelle, descriptive et rétrospective.

La durée de l'étude peut à la fois être vue comme un avantage et un inconvénient. Le large intervalle de temps de notre étude a permis de prouver l'efficacité de cette approche thérapeutique grâce à un nombre important de cures d'induction de tolérance réalisées.

Cependant, comme les données de notre étude ont été recueillies de manière rétrospective sur une longue période, nous avons été confrontés à un certain nombre de données manquantes pour diverses raisons.

En effet, ces données ont été collectées à la fois à l'aide d'un logiciel informatique et des archives des dossiers patients et sont donc dépendantes des informations inscrites. Certains patients avaient présenté une réaction initiale à l'infliximab avant leur prise en charge dans notre établissement, les informations relatives à cette réaction anaphylactique n'ont donc pas pu être obtenues de manière précise.

Les données concernant le terrain physiopathologique et les comorbidités du patient n'ont pas été exploitées.

Comme dit précédemment, 44% des patients ont arrêté le traitement par induction de tolérance en raison d'un manque d'efficacité sur leur maladie. Les mécanismes de perte d'efficacité semblent encore mal compris. L'immunogénicité joue un rôle dans cette perte de réponse à l'infliximab. Elle s'explique par le développement d'anticorps anti-infliximab, prédisposant également le patient à des réactions d'hypersensibilité lors des perfusions.

CONCLUSION

La maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la spondylarthrite ankylosante sont des pathologies inflammatoires chroniques et invalidantes. L'arrivée sur le marché des anti-TNF α depuis une vingtaine d'années a permis une meilleure prise en charge de ces pathologies et une amélioration remarquable de la qualité de vie des patients.

L'infliximab a prouvé son efficacité dans le traitement des MICI et des maladies rhumatismales. Cet anticorps monoclonal chimérique agit directement sur une molécule clé du mécanisme pathogénique que ces maladies partagent par l'expression excessive de cytokines, et particulièrement de TNF α .

Le service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Nord est spécialisé dans la prise en charge des MICI. La présence sur le même site d'un centre de référence de pneumo-allergologie a permis de développer l'activité de désensibilisation médicamenteuse à l'infliximab pour les patients atteints de MICI en impasse thérapeutique.

Cette activité complexe a nécessité une organisation et une coordination entre les équipes médicales et la pharmacie.

Le retour d'expérience décrit dans ce travail de thèse prouve la faisabilité de ce type de protocole, et l'intérêt pour les patients qui ont pu en bénéficier.

L'expertise que l'Hôpital Nord a pu acquérir dans les protocoles de désensibilisation médicamenteuse permet aujourd'hui d'étendre cette activité à d'autres molécules : védolizumab dans la RCH, enzymothérapie substitutive dans la maladie de pompe.

ANNEXES

HBT pneumo - allergo



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

HOPITAL NORD -
PÔLE CARDIO-VASCULAIRE ET THORACIQUE
CLINIQUE DES BRONCHES DE L'ALLERGIE ET DU SOMMEIL

8h30

PROTOCOLE INDUCTION DE TOLERANCE INFLIXIMAB

Avec les filtres

NOM : . PRENOM :

DATE : 18/01/2011

Malade à jeun.
Mise en place d'une perfusion de sécurité, SGI.
Surveillance pouls et tension artérielle avant le début de l'injection
et avant chaque changement de vitesse de seringue électrique
Surveillance Etat cutané...

A partir d'une solution de 10mg/ml, faire pratiquer par le pharmacien 3 concentrations
reconstituées dans du sérum physiologique

Solution 1 : 0.02mg /ml

Solution 2 : 0.2 mg/ml

Solution 3 : 2.5 mg/ml

Etape	Solution	VITESSE SE ml /h	Temps d'injection en min	Volume injecté en ml	Dose administrée en mg	Dose cumulée mg	TA Pouls
1	1	2	15	0.5	0.01	0.01	
2	1	5	15	1.25	0.025	0.035	
3	1	10	15	2.5	0.05	0.085	
4	1	20	15	5	0.1	0.18	
5	2	5	15	1.25	0.25	0.43	
6	2	10	15	2.5	0.5	0.93	
7	2	20	15	5	1	1.93	
8	2	40	15	10	2	3.93	
9	3	10	15	2.5	6.25	10.18	
10	3	20	15	5	12.5	22.68	
11	3	40	135	90	225	247	

Durée totale du protocole : 4 heures et 45 minutes
Surveillance de 2 heures après fin de perfusion plus si besoin.

Signature :

A. R. Guitaou

Code FINESS 13 0 78604 9

T : 62 65 11 11 10 07

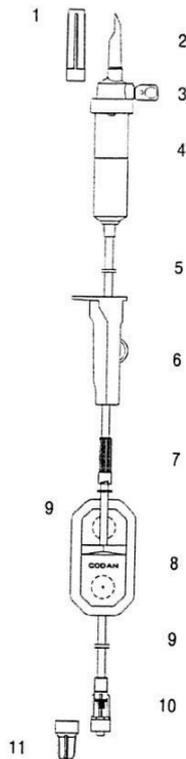
Annexe 1 : Protocole d'induction de tolérance à l'infliximab



REF 43.4401

Tubulure de perfusion V86 IV Star[®] 10-P

Pour administration par gravité ou par pompe Codan Argus, avec un filtre IV STAR[®] 10 à 0,2 µm
Prise d'air obturable et connecteur Luer-Lock équipés de valves antiretour



- 1 Protecteur de stérilité (PE)
 - Garantissant la stérilité intérieure
- 2 Perforateur bicanal (ABS)
 - Pénétration aisée dans tous les types de poches et flacons
 - Faible contamination particulaire
- 3 Prise d'air incorporée (PE – Fibres de verre) avec valve antiretour VAR (SI)
 - Avec filtre antibactérien hydrophobe
 - Obturateur : fermé sur poche, ouvert sur flacon
- 4 Chambre (PP- SEBS) avec compte-gouttes calibré
 - 20 gouttes eau distillée à 20°C = 1 g ± 0,1 g
 - Chambre moulée, semi-rigide anti-reflet avec indicateur de niveau
 - sans filtre antiparticulaire
- 5 Tubulure en PVC avec TOTM, diamètres int. 3,0 / ext. 4,1 mm
- 6 Régulateur de débit à roulette (PE-PP-fibres de verre)
 - Modèle breveté garantissant la stabilité du débit
 - Fente incorporée pour clamper (conservation du réglage du débit)
 - Insert protecteur pour le perforateur après usage
- 7 Connecteur en PVC sans plastifiant
- 8 Filtre à 0,2 µm avec 2 événements – surface 10 cm² (MABS)
 - Filtration du liquide à 0,2 µm, membrane hydrophile à faible liaison protéique (PES)
 - Elimination de l'air, membrane hydrophobe (PTFE)
- 9 Tubulure en PVC avec TOTM, diamètres int. 2,5 / ext. 4,1 mm
 - longueur 23 cm après le filtre
- 10 Raccord Luer-Lock mâle (MABS) avec valve antiretour VAR (SI)
- 11 Flowstop (PE – filtre hydrophobe)
 - Protecteur de stérilité avec filtre antibactérien
 - A laisser en place lors de la purge : le filtre laisse passer l'air et arrête le liquide



Volume résiduel : 20,5 ml
Longueur totale : 190 cm

Dénomination commune : Nécessaire à Perfusion

Conditionnement

- Unité d'emploi : Blister pelable papier/complexé
- Unité protégée : Carton de 20 unités
- Unité de commande : Carton de 20 unités
- Palette: 1260 unités

Stérilisation

- Mode : Oxyde d'éthylène
- Par : CODAN
- Classification : 2a

Fiche technique 43.4401 - Création : 30/10/1997 Révision : 06/07/2015

Codan France - 49, Rue de Rohrwiler - CS40073 - FR-67242 Bischwiller cedex - Tél. 03.88.63.10.47 - Fax 03.90.55.11.08
codan@codan.fr www.codan.de www.exhausmed.com

Annexe 2 : Tubulure de perfusion CODAN V86 IV Star

Filtres en ligne pour l'administration des médicaments

Filtre	Photo	Particularités	Code article
Filtre IV PALL AEF1E 0,22 µm		<ul style="list-style-type: none"> • Adapté pour les solutions aqueuses administrées sur pompes volumétriques (avec tubulure) et sur PSE • Contient un prolongateur, un clamp et des connecteurs luer • Membrane Supor® en polyéthersulfone à faible liaison protéique • Porosité : 0,22 µm • Compatible avec les protéines (p.ex. IVIG, anticorps monoclonaux, insuline, Urokinase®, Actilyse®) • Élimine les particules, les micro-organismes et l'air • Ne capte pas les endotoxines • Volume du filtre hors tubulure : 0,7 mL • Temps max de filtration : 24h • Débit max : 540 mL/h 	Plexus-Santé 476104
Filtre IV PALL Lipipor TNA1E 1,2 µm		<ul style="list-style-type: none"> • Adapté pour les émulsions lipidiques et les nutriments parentéraux administrés sur pompes volumétriques (avec tubulure) et sur PSE • Contient un prolongateur et des connecteurs luer • Membrane polyamide • Porosité : 1,2 µm • Élimine les particules et l'air • Ne capte pas les endotoxines • Volume du filtre hors tubulure : 2,3 mL • Temps max de filtration : 24h • Débit max : 300 mL/h 	Plexus-Santé 485199
Tubulure avec filtre IV CODAN SET V86-R I.V.STAR 10 0,22 µm		<ul style="list-style-type: none"> • Adapté pour les solutions aqueuses administrées sur pompe volumétrique • Membrane polyéthersulfone • Porosité : 0,22 µm • Compatible avec les protéines (p.ex. IVIG, anticorps monoclonaux, insuline, Urokinase®, Actilyse®) • Élimine les particules, les micro-organismes et l'air • Ne capte pas les endotoxines • Volume filtre environ 15 mL • Tubulure en PVC sans DEHP, sans latex contenant une chambre à goutte et un clapet anti-retour 	Plexus-Santé 485207
Filtre d'injection et d'aspiration STERIFIX PURY 5 µm		<ul style="list-style-type: none"> • A utiliser pour l'administration du Mannitol 20% • Le filtre est livré par la pharmacie avec le flacon de Mannitol 20% • Porosité : 5 µm • Sans PVC, ni latex • Élimine uniquement les particules • Ne capte pas les endotoxines • Utilisable dans les 2 directions 	Non Stocké 138471

Annexe 3 : Différents filtres en ligne pour l'administration des médicaments (88)

Date :	Acquisition : O ; Part : N (Motif si Part ou N) Non Applicable : NA
Nom de l'évaluateur :	
Nom et fonction de l'opérateur.trice :	
Validation Réglementaire (préparation magistrale)	
Connait le support de prescription magistrale dédié (<i>logiciels, ordonnance papier</i>)	
Vérifie la conformité réglementaire de la prescription (<i>date, identité et signature du médecin, identité du patient, identité du service</i>)	
Vérifie la présence du poids si nécessaire (<i>requis pour la pédiatrie</i>)	
Vérifie la substance active prescrite et son dosage	
Vérifie la forme galénique demandée et la durée du traitement	
Connait la liste des substances interdites	
Connait la liste des substances CMR et toxiques	
Connait les précautions à mettre en œuvre pour la manipulation des substances CMR et toxiques	
Validation Pharmaceutique (préparation magistrale)	
Analyse la conformité pharmaceutique de la prescription	
S'assure que la préparation est réalisable (<i>étude de faisabilité</i>)	
Gestion de la qualité	
A pris connaissance et a signé les procédures du secteur pharmacotechnie	
Connait les règles d'étiquetage et les applique	
Rassemble les documents nécessaires (<i>protocole, fiche de fabrication, étiquettes...</i>)	
Rassemble et vérifie la conformité des matières premières et des excipients	
Remplit entièrement la fiche de fabrication, génère le numéro de lot de préparation, constitue le dossier de lot et inscrit la préparation sur l'ordonnancier de fabrication	
Respecte le circuit d'élimination des déchets	
Préparations magistrales et hospitalières non stériles	
Se lave les mains avant de débiter la préparation selon la procédure du CLIN	
S'habille conformément aux règles d'hygiène	
Nettoie la paillasse et positionne un champ stérile ou équivalent	
Vérifie visuellement la propreté du matériel à utiliser	
Effectue la tare de l'éprouvette (<i>ticket de pesée édité</i>)	
Imprime chaque pesée sur le ticket de pesée	
Homogénéise parfaitement la préparation	
Réalise les dilutions conformément au protocole (<i>liquides</i>)	
Travaille en respectant les règles d'hygiène et de propreté tout au long de la préparation	
Sait manipuler le gélulier (<i>semi-automatique, automatique</i>) en suivant le protocole de montage	
Réalise le contrôle d'uniformité de masse du lot fabriqué (<i>gélules</i>)	
Réalise un échantillonnage et prélève des unités pour le contrôle analytique si nécessaire	
Nettoie la paillasse à la fin de la préparation	
Est habilité par la préparation d'un lot de 50 gélules de mélatonine 2 mg, conforme, vérifié par contrôle analytique	

Préparations magistrales et hospitalières stériles	
Vérifie les différentiels de pression et l'absence d'alarme avant de rentrer dans la ZAC	
Met des sur-chaussures avant de poser les pieds dans la zone délimitée « propre » du SAS	
Se lave les mains conformément à la procédure du CLIN	
Respecte les règles d'hygiène et d'habillement conformément à la procédure dédiée (retrait des bijoux, port du masque, charlotte, casaque...)	
Met correctement des gants stériles	
Réalise correctement la décontamination des emballages primaires des DMSUU et des MPUP (protocole différent selon utilisation d'une hotte ou d'un isolateur)	
Si PSM : allume le PSM et vérifie que le voyant du flux soit vert avant de débiter la préparation	
Si isolateur : vérifie que l'enceinte de l'isolateur est stérile, lance le cycle de stérilisation et vérifie la conformité du ticket du cycle avant de débiter la préparation	
Nettoie la hotte ou l'isolateur selon le MO en vigueur avant de débiter la préparation, et positionne des champs stériles	
Met une deuxième paire de gants stériles	
Organise son espace de travail	
Effectue la décontamination des septums des flacons (avant ponction à l'aiguille si hotte)	
Manipule en respectant les règles d'asepsie	
Nettoie la hotte ou l'isolateur en fin de préparation selon le MO en vigueur	
Est habilité par la réalisation d'un test de remplissage aseptique conforme	
Double contrôle	
Effectue les vérifications nécessaires tout au long du processus de préparation	
Libération du lot	
Présente la préparation à un pharmacien pour libération du lot	
Délivrance	
Fait l'entrée en stock, trace la délivrance sur l'ordonnancier et fait la sortie informatique dans Pharma*	
Conserve de manière appropriée la préparation en attente de délivrance et/ou de livraison	

BIBLIOGRAPHIE

1. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912-20.
2. Cosnes J, Seksik P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : de la sulfasalazine aux biothérapies. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009;33(8-9):692-701.
3. Bonnaud G. Les situations difficiles de tolérance sous Anti-TNF. *Hegel*. 2012;3(3):21-6.
4. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament. REMICADE [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64542736#>
5. Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Rev Fr Allergol*. 2004;44(3):308-14.
6. Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel JF, Desreumaux P, Tonnel AB, et al. Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. *Rev Mal Respir*. 2005;22(2, Part 1):239-46.
7. Ma vie avec la MICI. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://ma-vie-avec-mici.ch/apercu-de-la-mici/mici#ref>
8. Colombel JF, Vernier-Massouille G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL. Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Bull Académie Natl Médecine*. 2007;191(6):1105-23.
9. Wils P, Pariente B. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin>
10. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
11. Amtwegg, Peyrin-Biroulet. Maladie de Crohn Chez L'adulte [Internet]. [cité 13 juill 2023];9-057-G-10. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/476601383/Maladie-de-Crohn-chez-l-adulte3022720109195904478-pdf>

12. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(1):14-23.
13. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):1-5.
14. Tobin MV, Logan RFA, Langman MJS, Mcconnell RB, Gilmore IT. Cigarette Smoking and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1987;93:316-21.
15. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2925-31.
16. Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) Contrôler les symptômes pour retrouver une qualité de vie satisfaisante [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
17. VIDAL. Recommandations maladie de Crohn [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html#prise-en-charge>
18. Klotz C, Barret M, Dhooge M. Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *Presse Médicale.* 2015;44(2):144-9.
19. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000543.
20. Beaugerie L. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI): quelle place pour les traitements conventionnels? *Acta Endosc.* 2008;38(4):359-74.
21. VIDAL. Védolizumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vedolizumab-24237.html>
22. VIDAL. Recommandations Rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>
23. Peyrin-Biroulet L. A Quand débiter un traitement anti-TNF ? [Internet]. [cité 3 sept

2023]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/quand-debuter-un-traitement-anti-tnf/

24. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament - ALOFISEL [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60511177>

25. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5-6):129-39.

26. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9570):1379-90.

27. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.

28. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):210-23.

29. VIDAL. Recommandations Spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/spondylarthrite-ankylosante-1777.html#prise-en-charge>

30. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis du 6 octobre 2021 [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/simponi_06102021_synthese_ct19026.pdf

31. VIDAL. Les biothérapies [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>

32. LegiFrance. Article L5121-1. Code de la santé publique [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485

33. LEEM. Biomédicaments. État des lieux 2014 [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>

34. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament - ENBREL [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66393935>
35. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament - ORENCIA [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69256710>
36. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament - KINERET [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60663231>
37. Nutrixeal Info. Anticorps [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/anticorps/>
38. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
39. Scheen A, Moutschen M. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Médicale Liège*. 2009;64(5-6):233-6.
40. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. 2019;35(12):1153-9.
41. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, Chapelle J. Production of monoclonal antibodies. *Rev Médicale Liège*. 2009;64:248-52.
42. Olivier S, Mehtali M. Les systèmes alternatifs de production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques - Avantages espérés pour le futur. *médecine/sciences*. 2009;25(12):1163-8.
43. Université de Lille. Les AcM à usage thérapeutique (liste alphabétique par DCI) [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_5.html
44. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol EJD*. 2011;21(5):667-74.
45. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;24.

46. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2004;34(10):1597-601.
47. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(1):39-54.
48. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
49. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Rev Francoph Lab*. 2020;2020(521):20-31.
50. Lefèvre S. Physiopathologie des hypersensibilités allergiques et implications en chirurgie bucco-dentaire [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/formations/physiopathologie-des-hypersensibilités-allergiques-et-implications-en-chirurgie-bucco-dentaire/>
51. Weill. Chapitre 16 - Introduction aux états d'hypersensibilité [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm
52. Isabwe GAC, Neuer MG, Sanchez L de las V, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):159-170.e2.
53. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
54. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prise en charge du choc anaphylactique [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/espace-professionnel-anesthesiste-reanimateur/outils-professionnels/boite-a-outils/choc-anaphylactique/>
55. Louvain Médical. Anaphylaxies d'origine alimentaire : état des lieux dans une consultation pneumo-allergologique belge [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur:

<https://www.louvainmedical.be/fr/article/anaphylaxies-dorigine-alimentaire-etat-des-lieux-dans-une-consultation-pneumo-allergologique>

56. Vecillas L de las, Castells M. Non-IgE adverse reactions to biologics. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1204-6.
57. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Br Med J.* 2009;58(4):501-8.
58. Fleury G, Gabay C. Effets secondaires des traitements biologiques. *Rev Med Suisse.* 2017;553:542-8.
59. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
60. Guerne PA. Utilisation des anti-TNF dans les spondarthropathies séronégatives. *Rev Med Suisse.* 2003;2428:562-7.
61. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9306):540-1.
62. Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):277-83.
63. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):156-61.
64. Voog E, Morschhauser F, Solal-Céligny P. Neutropenia in Patients Treated with Rituximab. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2691-4.
65. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48.
66. Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):30.

67. De Bandt M, Sibilía J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-551.
68. Aygaleñq P. Risque de cancer et anti TNF alpha : l'avis des rhumatologues et... du dermatologue [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/gastroscoop/risque-de-cancer-et-anti-tnf-alpha-lavis-des-rhumatologues-et-du-dermatologue>
69. Kemula. Médicaments inducteurs de psoriasis. [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2012/02/15/medicaments-inducteurs-de-psoriasis/>
70. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du médicament - ERBITUX [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66843357>
71. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Br Med J.* 2009;58(8):1033-9.
72. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(6):476-81.
73. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):574-80.
74. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(1):34-7.
75. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):585-606.
76. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2006;90(1):233-60.
77. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(3):275-82.

78. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;312(19):1229-32.
79. I Hong D, Bankova L, N Cahill K, Kyin T, Castells M. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):43-54.
80. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1259-66.
81. Hermosilla J, Sánchez-Martín R, Pérez-Robles R, Salmerón-García A, Casares S, Cabeza J, et al. Comparative Stability Studies of Different Infliximab and Biosimilar CT-P13 Clinical Solutions by Combined Use of Physicochemical Analytical Techniques and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2019;33(2):193-205.
82. Ikeda R, Vermeulen LC, Lau E, Jiang Z, Saha S, Reichelderfer M, et al. Stability of infliximab in polyvinyl chloride bags. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2012;69(17):1509-12.
83. Robert MC, Spurr-Michaud S, Frenette M, Young D, Gipson IK, Dohlman CH. Stability and in vitro toxicity of an infliximab eye drop formulation. *Int J Pharm Compd*. 2014;18(5):418-26.
84. Guirao S, Paul M, Jaccoulet E, Morand K, Astier A. Stabilité de l'infliximab en solutions diluées, Congrès de l'APHIF. 2009 [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/FichesBiblio/3317.pdf>
85. ANSM. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
86. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
87. Pharmacopée Européenne 11ème édition. 2023.

88. Hôpitaux Universitaires de Genève. Utilisation des filtres pour médicaments injectables [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/filtres_medicaments.pdf
89. Ministère de la Santé et de la Prévention. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la>
90. ANSM. Les préparations hospitalières - Préparation administrée directement au patient - Étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières et autres produits pharmaceutiques [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/les-preparations-hospitalieres>
91. Grévy A, Zecchini C, Lourman P, Berlioz J. Mise en place d'un test de remplissage aseptique sous isolateur [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/mise-en-place-d-un-test-de-remplissage-aseptique-sous-isolateur>
92. Boudia M, Boccassini T, Gombault S, Watfeh A, Fotso S, Leguay Z, et al. Test de remplissage aseptique : concrètement ? [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/test-de-remplissage-aseptique-concretement>
93. Chantry AS, d'Andon CF, Garrigue P, Guillet B. Un test de remplissage aseptique combiné à la fluorescéine comme outil de validation des bonnes pratiques pour les préparations radiopharmaceutiques [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/un-test-de-remplissage-aseptique-combine-a-la-fluoresceine-comme-outil-de-validation-des-bonnes-pratiques-pour-les-preparations-radiopharmaceutiques>
94. AFA. Regards croisés sur les MICI [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/regardsurlesmici/>
95. Duchesne C, Faure P, Kohler F, Pingannaud MP, Bonnaud G, Devulder F, et al. Prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale en France : une enquête nationale auprès des gastro-entérologues libéraux. *Hegel*. 2014;1(1):12-21.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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