

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011/2012

THESE N°.....

Les anticorps monoclonaux : pharmacothérapie
et place dans la thérapeutique actuelle.

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2012 à 17 heures

PAR

Clément BARDET

Né le 06/05/1987 à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Pr Jacques BUXERAUD, enseignant la chimie thérapeutique et organique, faculté de Pharmacie

Juges : Dr Jeanne COOK-MOREAU, maître de conférences en microbiologie, parasitologie et immunologie, faculté de Pharmacie

Dr Lucie NOUAILLE, pharmacien titulaire à AIGURANDE (36)

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011/2012

THESE N°.....

Les anticorps monoclonaux : pharmacothérapie
et place dans la thérapeutique actuelle.

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2012 à 17 heures

PAR

Clément BARDET

Né le 06/05/1987 à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Pr Jacques BUXERAUD, enseignant la chimie thérapeutique et organique, faculté de Pharmacie

Juges : Dr Jeanne COOK-MOREAU, maître de conférences en microbiologie, parasitologie et immunologie, faculté de Pharmacie

Dr Lucie NOUAILLE, pharmacien titulaire à AIGURANDE (36)

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES Et INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

Remerciements

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD d'être le président de ma thèse ainsi que pour son aide dans la réalisation de celle-ci.

Je remercie les juges les docteurs Lucie NOUAILLE et Jeanne MOREAU qui m'ont fait l'honneur d'exercer la fonction de membre du jury.

Je remercie mes parents sans qui rien n'aurait été possible.

Je remercie ma sœur pour le soutien qu'elle m'a apporté.

Je remercie Malika pour m'avoir apporté aide et patience dans la rédaction de cette thèse

Je remercie mes amis.

Soyez remerciés pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

Sommaire

Introduction	12
1. Généralités sur les anticorps	13
1.1. Les anticorps : leur structure, leur rôle	13
1.1.1. Structure des anticorps	13
1.1.2. Les différents types de chaînes et les classes d'immunoglobulines.....	15
1.1.3. Différences entre les classes d'immunoglobulines.....	16
1.1.4. Rôle et intervention des différentes immunoglobulines	17
1.2. Focus sur les anticorps monoclonaux	18
1.2.1. Deux types d'anticorps : les anticorps polyclonaux et les anticorps monoclonaux	18
1.2.2. Nomenclature des anticorps monoclonaux.....	19
1.2.2.1. Le suffixe « mab »	19
1.2.2.2. La source	19
1.2.2.3. La cible	20
1.2.2.4. Nomenclature finale.....	21
1.2.3. Obtention des anticorps monoclonaux	21
1.2.3.1. Obtention des anticorps monoclonaux murins (cf. figure 6).....	22
1.2.3.2. Obtention des anticorps chimériques	24
1.2.3.3. Obtention des anticorps monoclonaux humanisés.....	24
1.2.3.4. Obtention des anticorps monoclonaux humains	25
2. Classification des anticorps monoclonaux.....	25
2.1. Les anticorps monoclonaux murins	26
2.1.1. Les anticorps monoclonaux murins bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU en France.....	26
2.1.2. Les anticorps monoclonaux murins plus utilisés ou pas encore utilisés en France.....	29
2.2. Les anticorps monoclonaux hybrides rat/souris.....	31
2.3. Anticorps monoclonaux chimériques.....	32
2.3.1. Les anticorps monoclonaux chimériques ayant une AMM ou une ATU en France.....	32
2.3.2. Les anticorps monoclonaux chimériques non utilisés en France.....	37
2.4. Les anticorps monoclonaux humanisés	37
2.4.1. Les anticorps monoclonaux humanisés ayant une AMM ou une ATU en France.....	37
2.4.2. Les anticorps monoclonaux humanisés non utilisés en France ou abandonnés.....	46

2.5.	Les anticorps monoclonaux humains	49
2.5.1.	Les anticorps monoclonaux humains ayant une AMM ou une ATU en France	49
2.5.2.	Les anticorps monoclonaux humains qui ne sont pas sur le marché en France.....	55
3.	Applications et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine.....	61
3.1.	La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age : DMLA et le LUCENTIS®	61
3.1.1.	Symptomatologie de la DMLA	61
3.1.2.	Physiopathologie de la DMLA (cf. figure 11)	62
3.1.3.	Mécanismes d'action du ranibizumab : LUCENTIS®	63
3.1.4.	Autre anticorps monoclonal disponible pour traité la DMLA	64
3.2.	Les pathologies inflammatoires chroniques et l'HUMIRA®	64
3.2.1.	Symptomatologie et physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques.....	64
3.2.1.1.	La polyarthrite rhumatoïde (PR)	65
3.2.1.1.1.	<i>Symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde.....</i>	65
3.2.1.1.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	65
3.2.1.2.	La maladie de Crohn	66
3.2.1.2.1.	<i>Symptomatologie de la maladie de Crohn.....</i>	66
3.2.1.2.2.	<i>Physiopathologie de la maladie de Crohn.....</i>	67
3.2.1.3.	La spondylarthrite ankylosante : SA	67
3.2.1.3.1.	<i>Symptomatologie de la spondylarthrite ankylosante.....</i>	67
3.2.1.3.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	68
3.2.1.4.	Le psoriasis en plaques	69
3.2.1.4.1.	<i>Symptomatologie de la maladie.....</i>	69
3.2.1.4.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	70
3.2.1.5.	Le rhumatisme psoriasique	71
3.2.1.5.1.	<i>Symptomatologie du rhumatisme psoriasique.....</i>	71
3.2.1.5.2.	<i>Physiopathologie de cette maladie.....</i>	71
3.2.1.6.	L'arthrite juvénile idiopathique (AJI).....	72
3.2.1.6.1.	<i>L'arthrite systémique.....</i>	72
3.2.1.6.2.	<i>Oligoarthrite juvénile.....</i>	73
3.2.1.6.3.	<i>Polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes positifs (FR+ : anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG humaines).....</i>	73
3.2.1.6.4.	<i>Polyarthrite avec les facteurs rhumatoïdes négatifs (FR-).....</i>	74
3.2.1.6.5.	<i>L'arthrite psoriasique.....</i>	74

3.2.1.6.6.	<i>Enthésite en rapport avec une arthrite</i>	74
3.2.1.6.7.	<i>Arthrites non classées</i>	75
3.2.2.	Mécanisme d'action de l'HUMIRA® : adalimumab.....	75
3.3.	L'asthme et l'omalizumab : XOLAIR®.....	75
3.3.1.	Symptomatologie de l'asthme.....	75
3.3.2.	Physiopathologie de l'asthme extrinsèque	76
3.3.3.	Mécanisme d'action du XOLAIR® : omalizumab (cf. figure 12).....	77
3.4.	Le psoriasis et l'ustekimumab : STELARA®.....	78
3.4.1.	Symptomatologie du psoriasis.....	78
3.4.2.	Physiopathologie du psoriasis	79
3.4.3.	Mécanisme d'action du STELARA®.....	79
3.5.	L'ostéoporose et le dénosumab : PROLIA®.....	80
3.5.1.	Symptomatologie de l'ostéoporose.....	80
3.5.2.	Physiopathologie de l'ostéoporose	81
3.5.2.1.	Rappel de l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes appelé également remodelage osseux (cf. figure 15).....	81
3.5.2.2.	Explication du système RANK/RANKL/OPG.....	82
3.5.2.3.	La régulation du remodelage osseux.....	83
3.5.2.4.	Physiopathologie de l'ostéoporose	84
3.5.3.	Mécanisme d'action de PROLIA® : dénosumab	84
3.6.	Les maladies auto-inflammatoires et l'ILARIS®.....	85
3.6.1.	Les maladies auto-inflammatoires	85
3.6.2.	Mécanisme d'action de l'ILARIS®.....	86
3.7.	Le cas particulier du CIMZIA®.....	86
4.	Effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses.....	90
4.1.	Effets indésirables des anticorps monoclonaux.....	90
4.1.1.	Infections et infestations	90
4.1.2.	Affections de la peau et du tissu sous cutané.....	92
4.1.3.	Troubles généraux.....	92
4.1.4.	Troubles neurologiques	93
4.1.5.	Troubles immunologiques	93
4.1.6.	Troubles gastro-intestinaux.....	94
4.1.7.	Troubles hématologiques et du système lymphatique.....	95
4.1.8.	Autres troubles	95
4.2.	Contre-indications des anticorps monoclonaux	97

4.2.1.	Hypersensibilité.....	97
4.2.2.	Infections évolutives sévères.....	98
4.2.3.	Grossesse et allaitement.....	99
4.2.4.	Insuffisance cardiaque de stade III et IV.....	99
4.2.5.	Autres contre-indications.....	100
4.3.	Interactions médicamenteuses.....	101
4.4.	Grossesse et allaitement.....	103
5.	Coût des anticorps monoclonaux disponibles en officine.....	105
6.	Exemple de la pratique professionnelle d'un pharmacien à l'aide d'un dossier patient	107
6.1.	Description du patient.....	107
6.2.	Découverte de la maladie et premier traitement.....	107
6.3.	Evolution.....	108
6.4.	Arrêt de l'ENBREL®.....	109
6.5.	Alternative à l'ENBREL®.....	111
6.6.	Bilan de ces premiers traitements.....	111
6.7.	Quel avenir pour cette patiente ?.....	112
6.8.	Conclusion sur ce cas clinique.....	112
	Conclusion.....	114
	Annexes.....	115
	Bibliographie.....	140

Introduction

Pourquoi les anticorps monoclonaux ?

A l'heure actuelle, en thérapie, nous disposons de médicaments pour traiter n'importe quelle maladie ou presque. Mais ces traitements ne sont que symptomatiques et manquent de spécificité vis-à-vis de la maladie à traiter. Pour remédier à ce problème de spécificité, quoi de mieux que les anticorps monoclonaux. On le sait, la relation anticorps-antigène est une relation hautement spécifique. Les anticorps monoclonaux font partie de cette nouvelle ère de la thérapeutique, où les molécules sont ciblées sur un organe précis ou une pathologie précise (*via* l'expression d'une protéine antigénique). De ce point de vue, les anticorps monoclonaux apparaissent comme la panacée, or il n'en est rien. Aucun médicament mis sur le marché actuel ne peut être considéré comme une panacée. En effet, même si ces anticorps monoclonaux paraissent être très spécifiques, les problèmes qu'ils engendrent le sont tout autant. Voici ce que sont les anticorps monoclonaux, ce qu'ils traitent et ce qu'ils engendrent comme effets indésirables.

1. Généralités sur les anticorps

Les anticorps appelés également immunoglobulines (Ig) sont des molécules produites par les lymphocytes B (Ly B). Ce sont des macromolécules protéiques ayant pour rôle de reconnaître et de se lier à un antigène qui lui est spécifique. Cette reconnaissance et cette fixation seront le début de la cascade de réaction entraînant la réponse immunitaire.

1.1. Les anticorps : leur structure, leur rôle

1.1.1. Structure des anticorps

Les anticorps sont des protéines de 150 KDa formées par quatre chaînes polypeptidiques. Deux d'entre elles sont légères (L pour Light) identiques de 220 acides aminés environ. Les deux autres sont des chaînes lourdes (H pour Heavy) identiques de 440 acides aminés environ. Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par un pont disulfure. Les chaînes lourdes sont également reliées entre elles par deux ponts disulfures. Ces quatre chaînes sont repliées en structure tertiaire par d'autres ponts disulfures (cf. figure 1). Enfin, les chaînes lourdes sont glycosylées.

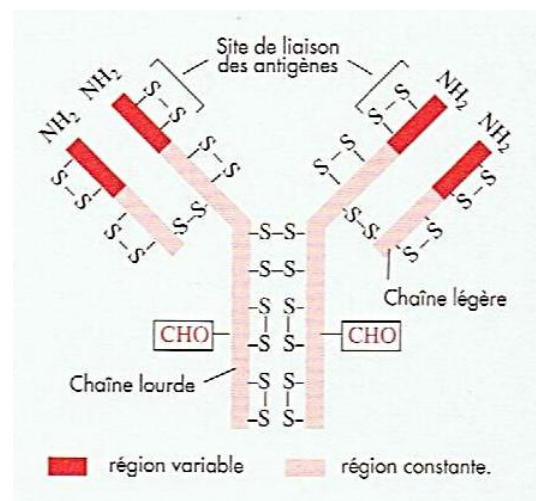


Figure 1 : une immunoglobuline d'après *biochimie générale* de J.H. WEIL

Chaque anticorps se divise en trois fragments après digestion par la papaïne : deux fragments Fab et un fragment Fc (cf. figure 2).

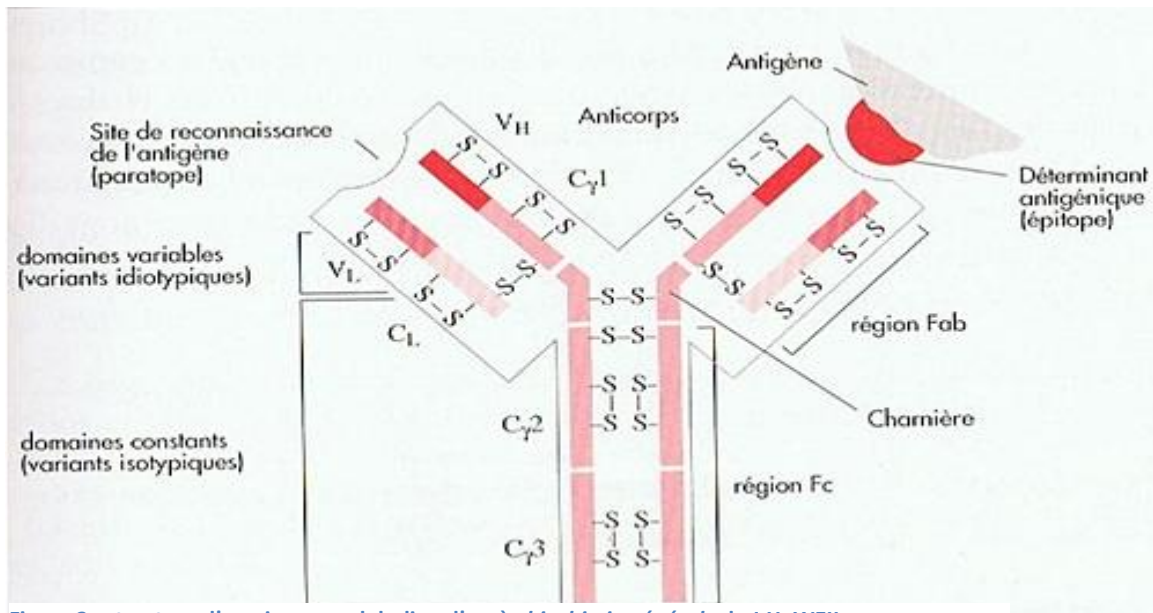


Figure 2 : structure d'une immunoglobuline d'après *biochimie générale* de J.H. WEIL

Les fragments Fab contiennent chacun un paratope qui est le site de liaison à l'antigène. Ce seront des liaisons hydrophobes et physico-chimiques faibles qui assureront la liaison.

Le fragment Fc sert pour l'interaction avec les macrophages mais aussi à la fixation des molécules du complément.

Comme on peut le remarquer sur la figure 2, les deux types de chaînes (légères et lourdes) possèdent deux types de région. La première d'entre elles s'appelle la région variable (notée V_L sur les chaînes légères et V_H sur les lourdes), elle correspond à la portion amino-terminale. Cette région V s'organisera en une structure tridimensionnelle pour former le paratope. Il faut noter qu'au sein de chaque partie variable il existe trois régions hypervariables appelées CDR. L'autre partie est appelée région constante (notée C_L sur les chaînes légères et C_H sur les chaînes lourdes), celle-ci part de la région V et se poursuit jusqu'à la partie carboxy-terminale.

C'est donc les variations de la région V, notamment les régions CDR, qui expliquent les différents paratopes et donc la spécificité des anticorps vis-à-vis des antigènes.

1.1.2. Les différents types de chaînes et les classes d'immunoglobulines

Les chaînes légères se différencient par la séquence en acides aminés de leur région constante. On distingue ainsi des types de chaînes légères : les chaînes kappa (notée κ) et les chaînes lambda (notée λ). Elles possèdent entre elles environ 30 à 40% d'homologie.

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

Mis à part les chaînes lourdes, les différents types d'immunoglobulines peuvent se différencier par leur structure moléculaire générale. Ainsi les IgM sont à structure pentamérique, les IgA pourront être dimériques les autres étant monomériques (cf. figure 3). Il faut noter que les monomères composant les pentamères IgM et les dimères IgA sont reliés par une chaîne J (J pour junction).

Pour terminer, certaines classes d'immunoglobulines possèdent des sous-classes qui se différencient entre autres par des ponts disulfures en plus ou en moins. Ainsi les IgG se diviseront en quatre sous-classes (1, 2, 3, 4), et les IgA se divisent en trois sous-classes (1, 2, et dimériques).

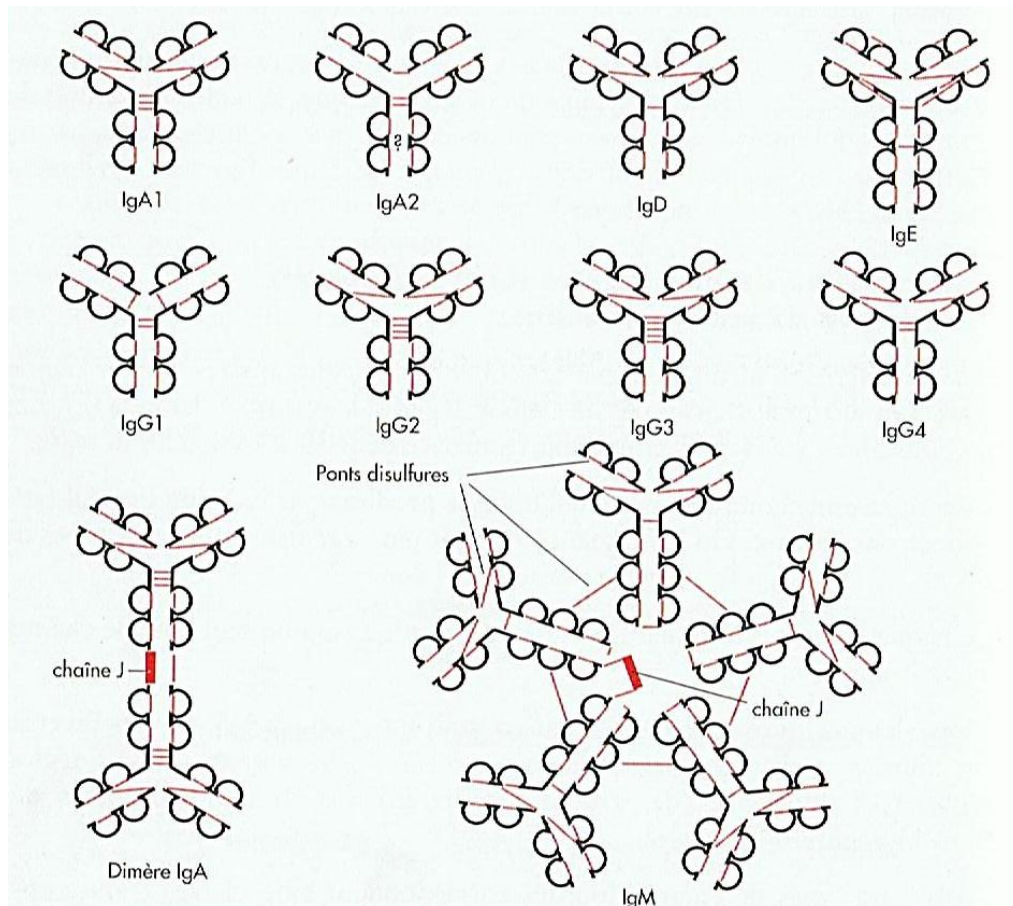


Figure 3 : différentes classes et sous-classes des immunoglobulines d'après *biochimie humaine, introduction à la médecine interne* de G. HENNEN

1.1.3. Différences entre les classes d'immunoglobulines

	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Sous-unités	5	1	1, 2,+	1	1
Domaines chaînes lourdes	5	4	4	4	5
Masse (kDa)	950	150	180 à 500	175	200
T ½ sérum (j)	5,1	23	5,8	2,8	2,3
Fixation du complément	++	+	-	-	-
Stimulation des basophiles et mastocystes	-	-	-	-	++
Passage transplacentaire	-	+	-	-	-
Passage transépithélial	(+)	(+)	++	-	-

Oponisation pour macrophages, neutrophiles et éosinophiles	-	+	-	-	-
Stimulation des cellules K	-	+	-	-	-
Sous classe	μ	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	δ	ϵ
Taux sériques (mg/ml)	1	9 3 1 0,5	3 0,5	0,1	0,001

Tableau 1 : différentes classes d'anticorps

1.1.4. Rôle et intervention des différentes immunoglobulines

Les différentes classes d'immunoglobulines possèdent des propriétés qui leur sont spécifiques. Ainsi, les IgM sont les immunoglobulines qui apparaissent en premier lors de la réponse immunitaire après le premier contact avec l'antigène, ensuite suivent les IgG. Lors d'un deuxième contact avec le même antigène, seules les IgG seront produites.

Les IgG peuvent passer la barrière placentaire alors que les IgM ne le peuvent pas à cause de leur trop grosse taille.

Les IgA sont retrouvées dans différentes sécrétions (salive, lait,...).

Les IgE interagissent avec les mastocytes et protègent contre certains parasites. Mais les IgE sont allergisants et peuvent intervenir dans les mécanismes de l'asthme allergique, le médicament XOLAIR® (omalizumab) est un anticorps monoclonal anti-IgE pouvant être utilisé pour traiter l'asthme.

Enfin les IgD ont un rôle encore inconnu.

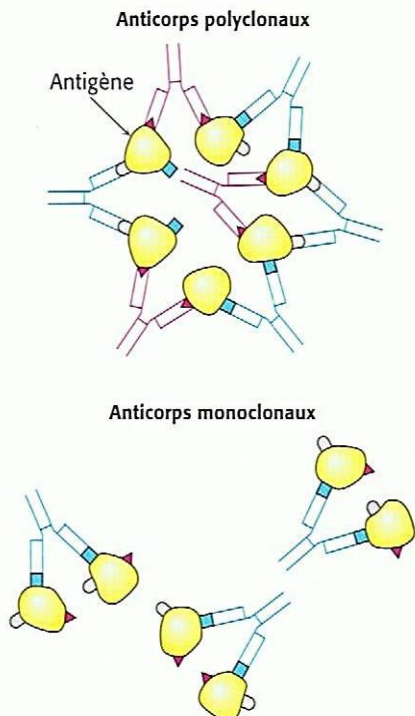
1.2. Focus sur les anticorps monoclonaux

1.2.1. Deux types d'anticorps : les anticorps polyclonaux et les anticorps monoclonaux

Tout d'abord, il faut savoir qu'un antigène possède souvent plusieurs épitopes. On les appelle également « déterminant antigénique ». Il s'agit en fait de plusieurs groupes spécifiques d'acides aminés situés sur la surface de l'antigène, tous différents les uns des autres, reconnus par un type d'anticorps qui lui est spécifique.

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

Les anticorps monoclonaux sont tous identiques, produits par des clones de cellules productrices d'anticorps, ils reconnaissent un épitope spécifique (cf. figure 4).



On peut donc dire que des anticorps polyclonaux sont en fait un mélange d'anticorps monoclonaux dirigés vers le même antigène mais pas les mêmes épitopes.

Ce sont les anticorps monoclonaux, plus spécifiques que les polyclonaux qui sont intéressants dans des thérapies ciblées comme certains cancers.

Figure 4 : différence entre anticorps monoclonaux et polyclonaux d'après *biochimie générale* de J.H. WEIL

1.2.2. Nomenclature des anticorps monoclonaux

La nomenclature des anticorps monoclonaux est très complexe et fait intervenir des syllabes faisant travailler la prononciation ! Néanmoins cette nomenclature est très intéressante car elle permet de classer ces molécules en fonction soit de l'origine de ces anticorps soit en fonction de l'endroit où ils agissent.

Les anticorps monoclonaux ont une nomenclature très différente des autres molécules habituelles. En effet les autres molécules obtiennent souvent leur nom grâce à leur origine chimique, comme les terminaisons –alol et –olol pour les bêtabloquants. Ici c'est totalement différent, on aura une succession de syllabes signifiant chacune quelque chose.

1.2.2.1. Le suffixe « mab »

Les anticorps monoclonaux possèdent tous la même terminaison, à savoir le suffixe « mab ». Celui-ci provient de la langue anglaise, « mab » signifiant **M**onoclonal **A**nti**B**odies.

1.2.2.2. La source

Ce qui précède le suffixe « mab » concerne la source de l'anticorps monoclonal. Il s'agit donc de l'origine de celui-ci. (cf. tableau 2)

syllabe	source
-a-	rat
-e-	Hamster
-i-	primate
-o-	souris
-u-	humain
-xi-	chimérique
-zu-	humanisé

-xizu-	Hybride chimérique/humanisé
-axo-	Hybride Rat/souris

Tableau 2 : nomenclature des sources des anticorps

En thérapeutique actuellement, il n'y a que les syllabes -o-, -u-, -xi-, -zu- et -axo- utilisées pour les nomenclatures. Il n'existe pas de molécules possédant les autres syllabes.

1.2.2.3. La cible

La syllabe située avant la source désigne la cible de ces anticorps monoclonaux. (cf. tableau 3)

Syllabe	Cible	Utilisé actuellement
-tu-	tumeur	Cétuximab ERBITUX®
-li-	Système immunitaire	Tocilizumab ROACTEMRA®
-ci-	Système cardiovasculaire	Abciximab REOPRO®
-ki-	interleukine	Canakinumab ILARIS®
-vi-	virus	Palivizumab SYNAGIS®
-ba-	bactérie	Pas de molécules
-fu-	champignon	Pas de molécules
-anibi-	angiogénèse	Ranibizumab LUCENTIS®

-ne-	Systeme nerveux	Pas de molécules
-nos-	os	Dénosumab PROLIA®
-les-	lésion	Bésilésomab SCINTIMUN®

Tableau 3 : nomenclature des cibles des anticorps

1.2.2.4. Nomenclature finale

Le préfixe du nom de la molécule est fantaisiste et déterminé par le laboratoire lors de la création du dossier de l'autorisation de mise sur le marché.

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

Exemple : tocilizumab

Avec une telle nomenclature on peut donc nommer une infinité de molécule. Et celle-ci permet au premier coup d'œil de repérer l'origine de la molécule ainsi que la cible de l'anticorps, donc également son utilisation thérapeutique.

1.2.3. Obtention des anticorps monoclonaux

Les premières personnes à avoir fabriqué des anticorps monoclonaux sont Georges Köhler et César Milstein en 1975. Ils ont décrit une méthode d'hybridation entre des cellules somatiques permettant d'obtenir des lignées cellulaires continues produisant des anticorps monoclonaux d'origine murine. Leur but, à l'époque, était de se servir des anticorps produits pour en étudier leur structure. Leurs travaux ont été récompensés par un prix Nobel de médecine en 1984.

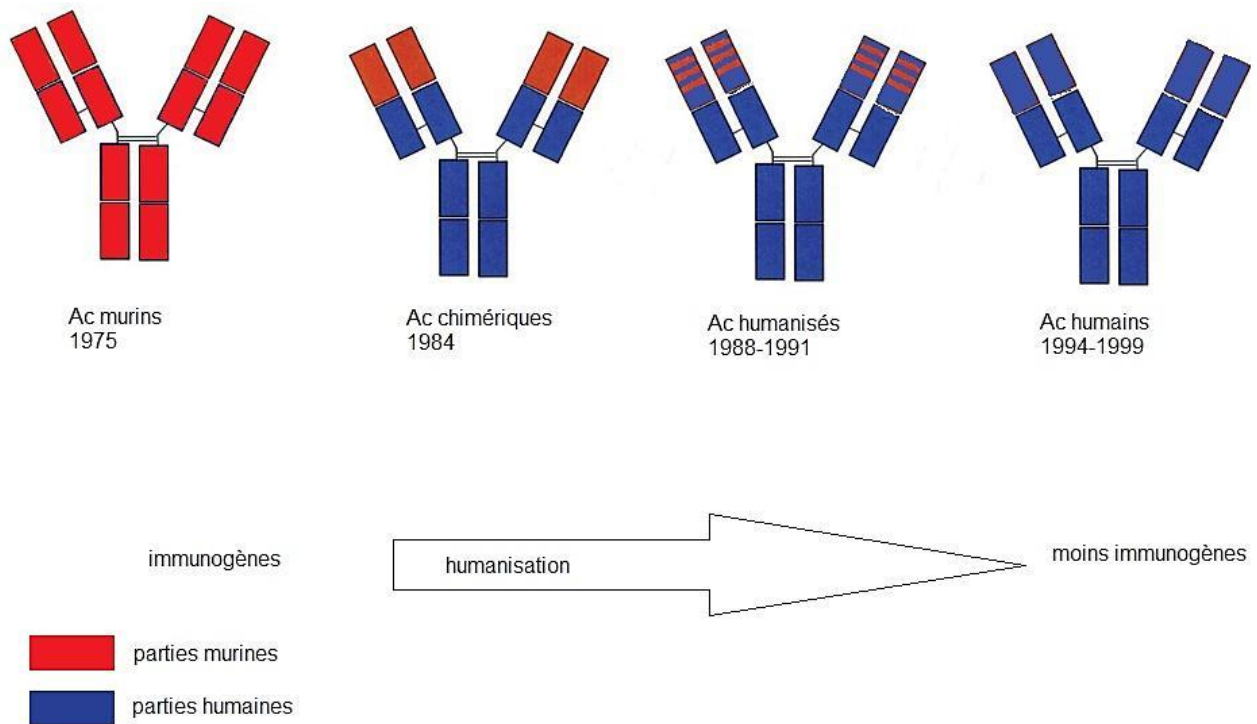
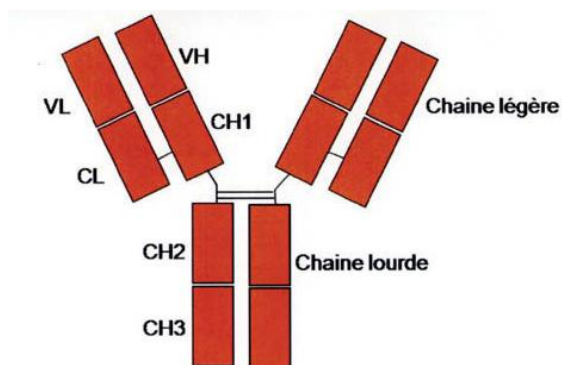


Figure 5 : évolution chronologique des anticorps d'après revue francophone des laboratoires n°418 de P.BROUSSET

Par la suite, d'autres techniques ont succédé pour créer de nouveaux anticorps monoclonaux plus « humains » pour deux raisons essentielles, d'une part parce que les anticorps murins sont trop immunogènes (cf. figure 5), d'autre part pour augmenter la spécificité des anticorps monoclonaux.

1.2.3.1. Obtention des anticorps monoclonaux murins (cf. figure 6)

L'obtention de ceux-ci découle des expériences de Köhler et Milstein. Il s'agit de faire fusionner des lymphocytes B (issus de splénocytes de souris) avec des cellules de myélome murin *via* un agent de fusion



membranaire (le plus souvent du polyéthylène glycol). On obtient ainsi des hybridomes, ensuite on effectue un clonage par dilution limite. Le criblage des clones se fait grâce à des techniques ELISA et

Figure 6 : un anticorps murin d'après revue francophone des laboratoires n°418 de P.BROUSSET

une fois que les clones spécifiques sont obtenus leur stockage commence. Il s'agit d'une cryopréservation dans un cocktail contenant 10 % de diméthyl-sulfoxyde et de l'azote liquide. On peut conserver ainsi entre 1 et 10 millions de cellules. Au stade actuel on possède juste les clones capables de sécréter les anticorps monoclonaux. Pour les produire, il suffit de placer les hybridomes dans des incubateurs spéciaux appelés cytoculteurs. On obtiendra ainsi un surnageant qui après purification donnera les anticorps monoclonaux recherchés (cf. figure 7). Il faut noter que anciennement on ne se servait pas de cytoculteurs mais on réinjectait les hybridomes dans le péritoine de souris pour provoquer chez elles des ascites dans lesquelles on prélevait les anticorps. Cette technique est aujourd'hui interdite. On obtiendra les anticorps monoclonaux murins au suffixe -omab. Par exemple le bésilésomab (SCINTIMUN®) en est un.

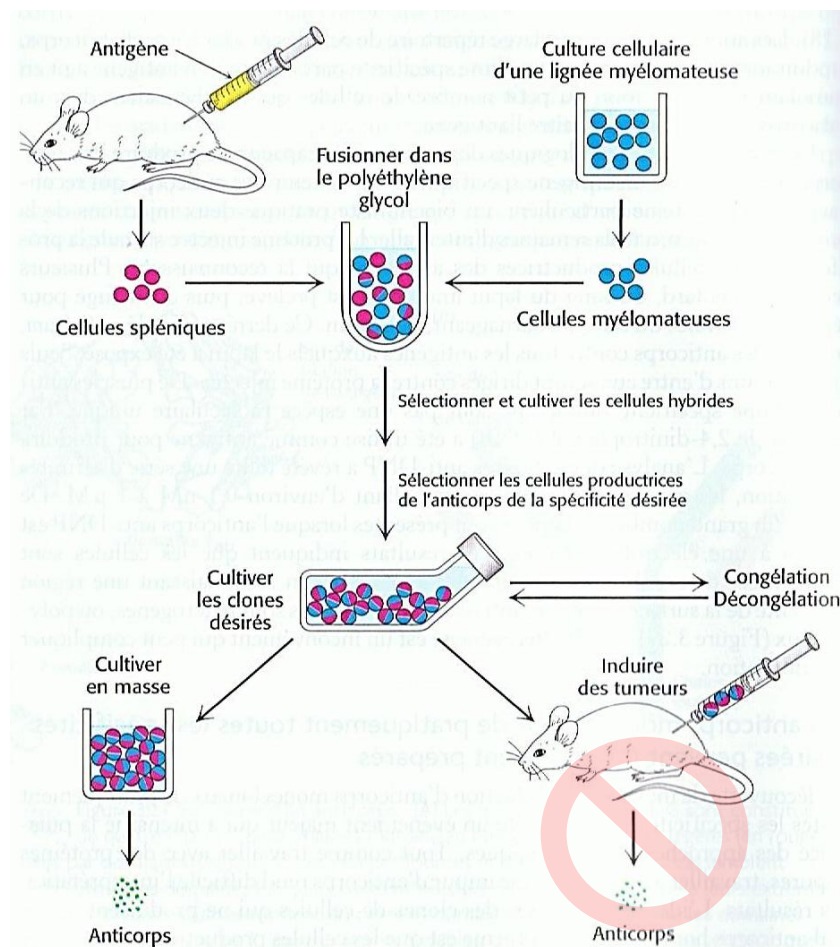


Figure 7 : obtention des anticorps monoclonaux murins d'après *biochimie humaine, introduction à la médecine interne* de G. HENNEN

1.2.3.2. Obtention des anticorps chimériques

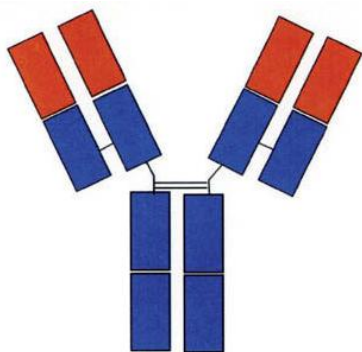


Figure 8 : un anticorps chimérique
d'après revue francophone des
laboratoires n°418 de P.BROUSSET

Il s'agit de cloner les ADN codant pour les régions variables des chaînes lourdes et légères des anticorps et de générer une construction avec des séquences codant pour les régions constantes des mêmes chaînes mais d'origine humaine. On aura donc un anticorps qui aura deux origines : les régions variables seront d'origine murine (parties en

rouge sur la figure 8) alors que les régions constantes seront d'origine humaine (parties en bleu sur la figure 8). Ce sont les anticorps définis par la terminaison –ximab. L'abciximab (REOPRO®) fait partie de ceux-ci.

1.2.3.3. Obtention des anticorps monoclonaux humanisés

Pour obtenir des anticorps monoclonaux humanisés, on va greffer, à l'aide de la technique de l'ADN recombinant, les régions hypervariables murines (CDR murins) sur des régions « charpentes » des gènes

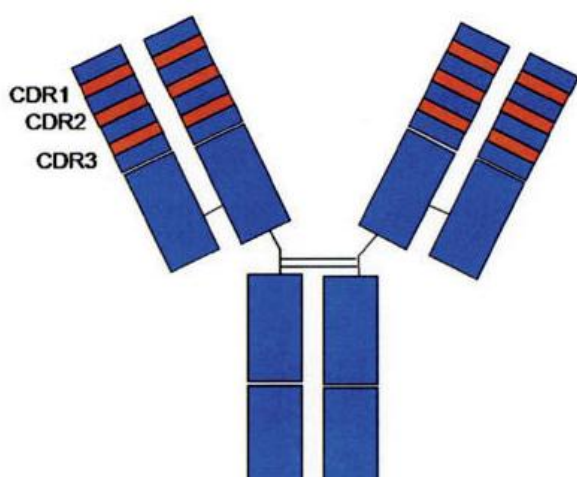


Figure 9 : un anticorps humanisé d'après revue francophone des
laboratoires n°418 de P.BROUSSET

d'immunoglobulines humaines. Cela consiste en fait à greffer les régions murines spécifiques de l'antigène sur une immunoglobuline humaine (cf. figure 9).

On a donc un anticorps encore moins murin que les deux précédents, donc moins immunogène. Ces anticorps

ainsi créés sont dits humanisés et portent le suffixe –zumab. L’alemtuzumab (MABCAMPATH®) en est un.

1.2.3.4. Obtention des anticorps monoclonaux humains

Pour obtenir les anticorps monoclonaux humains, il faut utiliser des souris transgéniques. Ces souris auront leur génome modifié, en effet les gènes codant pour les immunoglobulines murines seront remplacées par des gènes codant pour

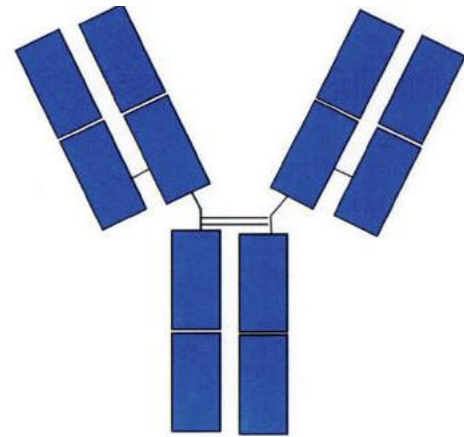


Figure 10 : un anticorps humains d'après revue francophone des laboratoires n°418 de P.BROUSSET

les immunoglobulines humaines. En immunisant la souris avec un antigène donné, elles produiront des 100% humains. On obtient comme cela les anticorps humains (cf. figure 10) au suffixe -umab comme par exemple l’adalimumab (HUMIRA®).

2. Classification des anticorps monoclonaux

Il n’y a pas à l’heure actuelle de classification précise des anticorps monoclonaux. Cela s’explique sans doute par la très grande diversité de maladies que peuvent traiter les anticorps monoclonaux, ainsi que par leur différence de structure.

Néanmoins on peut les classer selon leur origine. A l’heure actuelle les anticorps monoclonaux sont de quatre origines : murins reconnaissable à leur terminaison –omab, les humains –mumab, les chimériques –ximab et les humanisés –zumab.

2.1. Les anticorps monoclonaux murins

2.1.1. Les anticorps monoclonaux murins bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU en France

- Bésilésomab : SCINTIMUN® 1mg trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Chaque flacon contient 1mg de bésilésomab, il s'agit d'un anticorps anti-granulocytes (BW250/183). Il s'agit en fait du e technétium (^{99m}Tc)-bésilésomab.

Il s'agit d'un médicament à usage diagnostique uniquement, utilisé en association avec des techniques d'imageries spécifiques (scintigraphie...) il permet de déceler la présence d'une inflammation ou d'une infection du squelette ou d'une ostéomyélite chez l'adulte. Il n'est pas utilisé pour diagnostiquer le pied diabétique.

A conserver entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière. Après reconstitution le produit ne doit pas être conservé à une température supérieure à 25°C et pas plus de trois heures.

Il est réservé aux services de médecine nucléaire habilités, et ne doit être manipulé que par des personnes autorisées. Ce médicament est soumis à une prescription restreinte.

- Ibritumomab tiuxetan ZEVALIN® 1,6mg/ml, trousse pour préparations radiopharmaceutiques pour perfusion

ZEVALIN® marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités antérieurement ainsi que dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après le radiomarquage. Sa stabilité physicochimique pendant 8 heures entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière a été démontrée.

ZEVALIN® est un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier, à la médecine nucléaire.

ZEVALIN® marqué à l'yttrium-90 ne doit être réceptionné, manipulé et administré que par un personnel qualifié et doit être préparé conformément aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. ZEVALIN® doit être manipulé et administré par des professionnels de santé expérimentés dans un établissement médical autorisé à utiliser des médicaments radioactifs.

- Inolimomab LEUKOTAC®

L'inolimomab est un anticorps monoclonal d'origine murine dirigé contre le récepteur de l'interleukine-2.

L'inolimomab est produit à l'aide de la lignée cellulaire cultivée de l'hybridome BB10. Il se lie spécifiquement chez l'homme à la chaîne alpha (p55, CD55) du récepteur de l'interleukine-2, exprimée par les lymphocytes T activés et empêche alors la liaison du ligand physiologique. L'inhibition de l'expansion clonale des lymphocytes T cytotoxiques, activés par un antigène, faisant intervenir l'IL-2, est à l'origine de l'effet immunosuppresseur.

LEUKOTAC® est utilisé dans la prévention du rejet de greffe ou en curatif lors d'un rejet de greffe. Il s'agit d'un médicament orphelin utilisable uniquement en établissement hospitalier. Il est commercialisé en ATU nominative.

A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

- Sulesomab : LEUKOSCAN® 0,31 mg poudre pour solution injectable

Il s'agit là aussi d'un anticorps couplé au technétium (^{99m}Tc). Ce médicament radiopharmaceutique ne doit être utilisé que pour un but diagnostique.

Le LEUKOSCAN® est indiqué pour la détermination scintigraphique de la localisation et l'étendue de l'infection ou de l'inflammation osseuse chez les patients suspectés d'ostéomyélite, y compris les patients diabétiques ayant des ulcères du pied.

LEUKOSCAN® n'a pas été utilisé pour le diagnostic de l'ostéomyélite en cas d'anémie à hématies falciformes.

Conserver (au réfrigérateur) à une température entre 2° et 8°C. Ne pas congeler.

Son utilisation est réservée aux hôpitaux en médecine nucléaire.

- Muromomab CD3 : ORTHOCLONE OKT3® solution injectable à 1mg/ml.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le CD3 des lymphocytes T. Il est donc immunosuppresseur et sera utilisé dans le traitement du rejet aigu d'allogreffe rénale, hépatique ou cardiaque résistant aux stéroïdes.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C sans congélation ni agitation. Le produit étant dépourvu d'agent bactériostatique, il convient de respecter une technique d'asepsie lors de la manipulation. L'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture, la partie non utilisée doit être éliminée.

Le médicament est listé I, et sa prescription est réservée aux hôpitaux.

2.1.2. Les anticorps monoclonaux murins plus utilisés ou pas encore utilisés en France

- Afelimomab :

Il s'agit d'un anti TNF-alpha, il peut être utilisé dans différentes pathologies incluant le TNF-alpha.

Il pourra être utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ainsi que toutes les autres maladies auto-immunes.

Ce produit n'est pas utilisable pour le moment, car il est en essai clinique de phase III.

- Arcitumomab : CEA scan®

Anticorps monoclonal couplé au technétium (^{99m}Tc).

Cet anticorps monoclonal reconnaît l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) surexprimé dans le cancer colorectal. On utilisera donc ce médicament dans un but diagnostique pour déceler les cancers colorectaux avec une technique d'imagerie appropriée.

Ce produit n'est pas utilisé en France.

- Bectumomab : LYMPHOSCAN®

Autre anticorps lié au technétium (^{99m}Tc), il sera utilisé pour détecter les lymphomes non hodgkiniens. Cet anticorps monoclonal détecte le CD22, couplé à une technique d'imagerie. Il permettra de détecter les lymphomes non-hodgkiniens. Il n'est pas présent sur le marché en France.

- Edrecolomab :

Comme sa nomenclature l'indique, cet anticorps monoclonal est utilisé pour traiter certains cancers colorectaux.

Il n'est pas utilisé en France pour le moment.

- Enlimomab :

L'infixe –li- indique que cette molécule aura pour cible le système immunitaire. En effet cette molécule est utilisée pour prévenir ou traiter les rejets de greffe rénale.

Il n'est pas utilisé en France.

- Nerelimomab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF alpha. Il pourra être utilisé dans toutes les maladies auto-immunes faisant intervenir le TNF alpha.

Il n'est pas utilisé en France.

- Odulimomab : anticorps 25.3

Cet anticorps n'est plus disponible.

- Oregovomab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal utilisé pour le traitement du cancer de l'ovaire. Il s'agit d'un traitement orphelin utilisé aux USA, mais pas encore utilisé dans d'autres pays.

- Satumomab pendetide :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal marqué à l'indium 111. Cet anticorps est dirigé contre des antigènes exprimés dans certains cancers comme celui du côlon ou de l'ovaire. Ce médicament est approuvé par la FDA (Food and Drug administration) pour l'imagerie de ces cancers. Il n'est pas utilisé en France.

- Tositumomab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement des lymphomes folliculaires. Celui-ci est dirigé contre le CD20 des lymphocytes B. Il s'agit d'un médicament orphelin utilisé uniquement aux Etats-Unis dans les lymphomes non-hodgkiniens.

- Zolimomab aritox :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal pour lequel on effectue des recherches cliniques pour prouver son efficacité dans le traitement du lupus érythémateux disséminé et des réactions de rejet de greffe. Il s'agit d'un anticorps anti-CD5, couplé à la chaîne A de la ricine (d'où le nom aritox)

2.2. Les anticorps monoclonaux hybrides rat/souris

- Catumaxomab : REMOVAB® 10 et 50 microgrammes

C'est un anticorps monoclonal IgG2 hybride de rat/souris produit en lignées cellulaires issues d'hybridomes rats/souris.

L'utilisation de REMOVAB® est indiquée pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable. Le catumaxomab est un anticorps monoclonal hybride de rat/souris trifonctionnel, dirigé spécifiquement contre la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) et l'antigène CD3.

L'antigène EpCAM est surexprimé dans la plupart des carcinomes.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Après dilution : La solution pour perfusion préparée reste physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures entre 2 et 8°C et pendant 24

heures à une température ne dépassant pas 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation avant usage sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution du produit a été réalisée dans un cadre aseptique contrôlé et validé.

REMOVAB est un médicament listé I. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription médicale restreinte, la prescription doit être hospitalière et est réservée aux médecins oncologues ou hématologues. REMOVAB® doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le domaine de l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Une surveillance adéquate du patient est recommandée à l'issue de la perfusion de REMOVAB®.

2.3. Anticorps monoclonaux chimériques

2.3.1. Les anticorps monoclonaux chimériques ayant une AMM ou une ATU en France

- Abciximab REOPRO® solution injectable IV ou pour perfusion à 2 mg/ml.

Cet anticorps monoclonal est indiqué en complément de l'héparine et de l'aspirine dans :

- Les interventions coronariennes percutanées pour prévenir les complications ischémiques pouvant intervenir lors d'angioplastie à ballonnet, d'athérectomie ou pose de stent.

- L'angor instable : il réduit à court terme (1 mois) le risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire aux traitements habituels et chez qui une intervention coronarienne percutanée est programmée.

Il doit être conservé entre 2°C et 8°C au réfrigérateur, et ne doit pas être congelé. Les conditions de conservation du produit après dilution sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.

Il s'agit d'un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier ou à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du CSP (même si le médicament est à prescription restreinte, un médecin, chirurgien-dentiste ou une sage-femme peuvent l'administrer uniquement dans le cadre d'une situation d'urgence ou d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire.

- Basiliximab : SIMULECT® poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion à 10 et 20 mg.

Cet anticorps monoclonal est indiqué dans la prévention du rejet aigu de greffe rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et l'enfant. SIMULECT® doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes chez les patients ayant moins de 80% d'alloréactivité vis-à-vis des antigènes HLA. Pour les autres patients il doit être utilisé en association avec une trithérapie immunosuppressive à base de ciclosporine sous forme de microémulsion, de corticoïdes, d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C, il ne faut évidemment pas le congeler. Après reconstitution le produit peut être conservé 24 heures au réfrigérateur ou 4 heures à une température n'excédant pas 25°C.

Il s'agit d'un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier, il ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre de transplantations. Son administration doit être faite sans contrôle médical qualifié.

- Brentuximab vedotin : SGN-35®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal en ATU en France actuellement utilisé pour traiter les lymphomes de hodgkin exprimant le CD30. Il s'agit en fait d'un anticorps anti CD30.

- Cetuximab : ERBITUX® solution pour perfusion à 5 mg/ml, flacon de 20 ml ou 100 ml.

ERBITUX® est utilisé en association avec l'irinotécan (CAMPTO®) dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR après l'échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan.

ERBITUX® peut être également utilisé, en association avec une radiothérapie ou une chimiothérapie à base de platine, chez les patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.

La conservation se fait entre 2°C et 8°C, ne pas congeler. Après ouverture il est conseillé de ne pas le conserver plus de 24 heures au réfrigérateur.

Il s'agit d'un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

- Infliximab : REMICADE® poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100mg.

Il s'agit d'un anticorps chimérique IgG1 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante mise en culture par perfusion continue.

Le REMICADE® est utilisé pour traiter différentes maladies auto-immunes :

- La polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, en deuxième intention lorsque les traitements de fond sont insuffisants soit en première intention dans les formes sévères ;

- L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ;

- La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, actives et sévères lorsque celles-ci ne répondent pas à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs bien conduit ;

- La spondylarthrite ankylosante sévère, le rhumatisme psoriasique, ayant eu une réponse inadéquate aux autres traitements, soit en association au méthotrexate ou seul ;

- Le psoriasis modéré à sévère après échec aux autres traitements y compris la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

La conservation se fait entre 2°C et 8°C, sans congélation. Après reconstitution le produit se conserve 24 heures au réfrigérateur.

Il s'agit d'un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier.

- Rituximab : MABTHERA® solution à diluer pour perfusion IV à 100mg/10ml ou 500mg/50ml.

Le MABTHERA® a deux indications principales :

- Le traitement des lymphomes non hodgkiniens, on traitera ainsi les lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute de chimiothérapie. Le MABTHERA® peut être utilisé en association à une chimiothérapie pour traiter les précédents lymphomes. Ce médicament sert également de traitement d'entretien des précédents lymphomes.
- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère chez des patients adultes qui ont présentés une réponse inadéquate aux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde dont au moins un anti TNF-alpha.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière.

MABTHERA® est un médicament listé I, soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, rhumatologie et en médecine interne. Ce médicament nécessite une surveillance particulière et sa première administration doit être faite en milieu hospitalier. Il fait l'objet d'une rétrocession.

2.3.2. Les anticorps monoclonaux chimériques non utilisés en France

- Priliximab :

Il s'agit d'un anticorps dirigé contre le CD4 des lymphocytes T-helper.

Cette molécule est actuellement sous essai clinique de phase I/II aux Pays-Bas et aux Etats-Unis pour le traitement de la maladie de Crohn, en Allemagne pour le rejet des transplantations cardiaques. Il est également en essai clinique de phase I pour le traitement des lymphomes cutanés à lymphocytes T CD4+. La molécule est également en essais cliniques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde aux Etats-Unis et aux Pays-Bas. Elle est également en essais de phase II aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement de la sclérose en plaque (SEP).

2.4. Les anticorps monoclonaux humanisés

2.4.1. Les anticorps monoclonaux humanisés ayant une AMM ou une ATU en France

- Alemtuzumab : MABCAMPATH® solution à diluer pour perfusion à 30 mg/ml.

MABCAMPATH® est utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients ayant été exposés aux agents alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au phosphate de fludarabine, ou chez des patients chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée seulement (6 mois).

La conservation se fait entre 2°C et 8°C, sans congélation, à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine. MABCAMPATH® ne contient pas de conservateurs antimicrobiens et doit être utilisé dans les 8 heures suivant sa reconstitution.

Il s'agit d'un médicament listé I, soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie et hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il s'agit d'un médicament à surveillance particulière, sa première administration doit être réalisée en milieu hospitalier.

- Bevacizumab : AVASTIN® solution à diluer pour perfusion à 25 mg/ml, flacon de 4 ou 16 ml.

AVASTIN® est indiqué, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse de 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C, sans congélation à l'abri de la lumière (dans son emballage d'origine).

Après reconstitution il est conseillé de ne pas le conserver plus de 24 heures au réfrigérateur sauf si la reconstitution s'est faite dans des conditions d'asepsie contrôlées. La stabilité du produit est démontrée pour une durée de 48 heures entre 2°C et 30°C.

Ce médicament est listé I, réservé aux hôpitaux, celle-ci est réservé aux spécialiste en oncologie.

- Certolizumab pégol : CIMZIA® 200mg/ml solution injectable

CIMZIA®, est un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFalpha).

Il est utilisé en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs : disease-modifying antirheumatic drugs, médicaments de fonds de la polyarthrite rhumatoïde) y compris le méthotrexate, est inadéquate. CIMZIA® peut

être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée. Il a été montré que CIMZIA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

La conservation s'effectue au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, sans congélation, à l'abri de la lumière dans son emballage original.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Il est sur la liste des médicaments à surveillance renforcée. C'est également un médicament d'exception, sa prescription se fait donc en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. Il est disponible à l'officine.

- Daclizumab : ZENAPAX® solution à diluer pour perfusion à 5mg/ml.

ZENAPAX® est indiqué dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique *de novo*, et doit être utilisé en association avec des protocoles immunodépresseurs incluant la ciclosporine et les corticoïdes, chez les patients non hyperimmunisés.

La conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il ne faut pas congeler le produit. La conservation se fera à l'abri de la lumière. Son utilisation devra se faire immédiatement après la reconstitution, dans le cas contraire les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C ou 4 heures à 25°C.

Il s'agit d'un médicament listé I, réservé à l'usage hospitalier.

- Eculizumab : SOLIRIS® 300 mg/30 ml solution à diluer pour perfusion.

SOLIRIS® (eculizumab) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique de SOLIRIS® dans le traitement des patients atteints d'HPN sont limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions.

Le médicament est à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

C'est un médicament listé I, faisant parti de la réserve hospitalière. SOLIRIS® doit être prescrit par un spécialiste en hématologie ou médecine interne. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Epratuzumab 10mg/ml solution injectable.

L'épratuzumab est un anticorps monoclonal de type humanisé anti CD 22. Il est proposé dans le traitement des lymphomes non-hodgkinien en cas d'échec à d'autres thérapeutiques, dans le traitement du lupus et dans le syndrome de Sjogren.

Il s'agit d'un médicament en ATU nominative.

- Natalizumab : TYSABRI® 300 mg/15 ml solution à diluer pour perfusion.

TYSABRI® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Pour les patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non-répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

Ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Le médicament est à conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C). Ne pas congeler. Il faut conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Après dilution, il est recommandé d'utiliser

immédiatement la solution. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée entre 2 et 8 °C et être perfusée dans les 8 heures. Les délais de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription médicale restreinte. Réservé aux hôpitaux, TYSABRI® doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes en neurologie, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. Ce médicament est placé sous surveillance renforcée.

- Omalizumab : XOLAIR® poudre et solvant pour solution injectable à 75 ou 150 mg.

XOLAIR® est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par corticoïdes inhalés et bêta-2 mimétiques inhalés, présentent une réduction de la fonction pulmonaire, des symptômes diurnes et des exacerbations sévères de l'asthme.

Un tel traitement ne peut se faire que chez les personnes présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C, sans congeler et à l'abri de la lumière. Après reconstitution le produit peut être conservé 8 heures au réfrigérateur ou 4 heures à 30°C.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux

spécialistes en pneumologie et en pédiatrie. On peut le trouver en officine.

- Palivizumab : SYNAGIS® poudre et solvant pour solution injectable IM à 50 mg ou 100 mg.

SYNAGIS® est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- chez les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- chez les enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec un retentissement hémodynamique.

La conservation se fait entre 2°C et 8°C, sans congélation, dans le conditionnement d'origine. La solution doit être administrée dans les trois heures suivant sa préparation.

Le médicament est listé I, sa prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés. Il est inscrit sur la liste de rétrocession.

- Ranibizumab : LUCENTIS® 10 mg/ml solution injectable

LUCENTIS® est indiqué chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;

- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire. Tous ces facteurs sont considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et de l'œdème maculaire diabétique responsable d'une altération visuelle.

Le médicament est à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ce médicament est listé I, il est soumis à prescription médicale réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Il est donc disponible en officine.

- Tocilizumab : ROACTEMRA® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. Flacon de 4, 10 ou 20 ml.

ROACTEMRA®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs anti-TNF alpha. Chez ces patients, ROACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Conserver le(s) flacon(s) au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de

la lumière. Après reconstitution, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Ce médicament est listé I et est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou médecine interne. Le traitement fait l'objet d'une surveillance particulière.

- Trastuzumab : HERCEPTIN® poudre pour solution à diluer pour perfusion à 150 mg.

HERCEPTIN® est utilisé pour divers traitements.

- Le cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale HER2. Soit en monothérapie, chez des patients traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie incluant une anthracycline et un taxane, ou une hormonothérapie (à moins que ces traitements ne conviennent pas à ces patients). Soit en association au paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé. Soit en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie.
- Le cancer du sein en situation adjuvante avec surexpression tumorale de HER2 après une chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie.

HERCEPTIN® ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une

amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

- Le Cancer gastrique métastatique ou de la jonction oesogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traité pour leur maladie métastatique.

HERCEPTIN® doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par une méthode précise et validée.

La conservation doit se faire entre 2°C et 8°C, sans congélation. Après reconstitution le médicament doit être utilisé immédiatement sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie adéquates. Dans tous les cas les conditions de conservations sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Le médicament est listé I, soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière, la première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Il est inscrit sur la liste des rétrocessions.

2.4.2. Les anticorps monoclonaux humanisés non utilisés en France ou abandonnés

- Apolizumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre un épitope polymorphe du HLA DRbeta. Il serait utilisable pour traiter certains lymphomes folliculaires en association avec le filgrastim.

- Efalizumab : RAPTIVA® 100 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable.

Traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, qui n'ont pas répondu, sont intolérants ou présentent une contre-indication à d'autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Afin d'éviter toute contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture et reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures, entre 2°C et 8°C, et uniquement si la reconstitution a été effectuée dans les conditions d'asepsie préconisées. La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

Médicament listé I, soumis à prescription médicale restreinte, réservé aux spécialistes en dermatologie.

CE MEDICAMENT A ETE RETIRE DU MARCHE LE 17/04/09, suite à un accord entre l'afssaps et le laboratoire Merck Liplha Santé produisant celui-ci.

- felvizumab :

C'est un anticorps monoclonal utilisé en prévention contre le virus respiratoire syncytial n'est actuellement pas utilisé en France.

- Gemtuzumab ozogamicine : MYLOTARG®

MYLOTARG® devait être utilisé pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde, un type de cancer des globules blancs. MYLOTARG® devait être utilisé pour traiter les patients dont la maladie avait récidivé après une phase de traitement et qui ne pouvaient pas recevoir d'autres types de chimiothérapie intensive, comme un traitement par cytarabine à haute dose. Il devait être utilisé chez les patients «CD33-positifs», c'est-à-dire dont les globules blancs cancéreux portaient à leur surface la protéine CD33.

MYLOTARG® a reçu la désignation de médicament orphelin, le 18 octobre 2000, pour la leucémie aiguë myéloïde. Mais en 2008, l'EMA maintenant appelée EMA a refusé d'accorder l'AMM à ce médicament.

- Mepolizumab :

C'est un anticorps utilisé pour traiter le syndrome d'hyperéosinophilie survenant lors de certaines leucémies.

- Motavizumab

Anticorps monoclonal pouvant être utilisé dans la prévention de l'infection au VRS.

- Nimotuzumab : THERALOC® (TheraCIM h-R3/CIMAHer)

THERALOC® était susceptible d'être utilisé pour le traitement des adolescents et des enfants à partir de trois ans, atteints d'un gliome d'un degré de malignité élevé. Le gliome est une tumeur cérébrale qui commence dans les cellules «gliales» (les cellules qui entourent et soutiennent les cellules nerveuses). THERALOC® devait être utilisé en cas de gliome «résistant» (qui ne répondait pas à d'autres traitements) ou «récurrent» (qui avait réapparu après un traitement antérieur).

THERALOC® avait obtenu la désignation orpheline en septembre 2004.

En décembre 2008, l'EMA décide de ne pas accorder l'AMM à ce médicament.

- Rovelizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti CD11/CD18 pouvant être utilisé contre la sclérose en plaque, l'infarctus du myocarde, les chocs hémorragiques et les AVC.

- Tuviruzumab : OSTAVIR®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène HBS chez les patients atteints de l'hépatite B. Il devrait être utilisé en association avec la lamivudine mais n'est pas présent sur le marché français.

2.5. Les anticorps monoclonaux humains

2.5.1. Les anticorps monoclonaux humains ayant une AMM ou une ATU en France

- Adalimumab : HUMIRA® solution injectable en SC à 40 mg.

HUMIRA® est un anti TNF alpha, utilisé dans divers traitements.

- La polyarthrite rhumatoïde, en association au méthotrexate, pour les formes modérées à sévères chez les adultes quand la réponse aux traitements de fond (y compris le méthotrexate) a été inadéquate. Ainsi que dans les formes sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par méthotrexate. On peut l'utiliser en monothérapie chez certains patients lorsque le méthotrexate est inadapté.

- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate
- La spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

La conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, sans congélation. La seringue se conserve dans l'emballage extérieur.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois, réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, hépatogastrologie, chirurgie digestive, pédiatrie et en médecine interne. Il est donc disponible en officine. Il fait l'objet d'une surveillance renforcée.

- Belimumab : BENLYSTA® 120 et 400 mg, poudre pour solution injectable

BENLYSTA® est utilisé comme traitement d'appoint pour le lupus systémique chez les adultes dont le test de recherche d'auto-anticorps est positif et chez lesquels la maladie est encore hautement active malgré un traitement standard.

La commission européenne a délivré pour ce produit une autorisation de mise sur le marché valable dans toute l'union européenne.

Il s'agit d'un médicament uniquement disponible sur ordonnance.

- Canakimumab : ILARIS® 150 mg poudre pour solution injectable

ILARIS® est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

La conservation s'effectue au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription hospitalière. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Il s'agit également d'un médicament dit « orphelin ».

Notons son prix particulièrement élevé : soit 11 930,04 euros le flacon !

- Denosumab : PROLIA® 60 mg solution injectable en seringue pré-remplie.

PROLIA® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA® réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

PROLIA® est également indiqué dans le traitement de la perte osseuse associé à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Dans ce cas PROLIA® réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C, sans congélation, à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine. Il ne faut pas agiter le flacon de façon excessive. PROLIA® peut être conservé à une température n'excédant pas 25°C pendant une période de 30 jours. Après ce délai le produit doit être jeté.

Le médicament est listé I, soumis à prescription médicale. Il est donc disponible en officine.

- Golimumab : SIMPONI® 50 mg, solution injectable en stylo prérempli.

SIMPONI® est utilisé pour le traitement de trois maladies différentes :

La polyarthrite rhumatoïde

SIMPONI®, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate ;
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Le rhumatisme psoriasique

SIMPONI®, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.

La spondylarthrite ankylosante

SIMPONI® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

La conservation se fait entre 2°C et 8°C, sans congélation.

- Ipilimumab : YERVOY® 5mg/ml

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal de type humain anti CTLA-4. Il est proposé dans le traitement des mélanomes métastatiques.

Il s'agit pour l'instant d'un médicament soumis à une ATU. Il est donc uniquement utilisé en hôpital.

- Ofatumumab : ARZERRA® 100 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion.

ARZERRA® est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

La conservation se fait au réfrigérateur, sans congélation, à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription médicale restreinte, réservée aux spécialistes en hématologie et en oncologie. Il fait partie de

la réserve hospitalière. Il est également soumis à une surveillance particulière. Il s'agit d'un médicament dit « orphelin ».

- Panitumumab : VECTIBIX® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. Flacon de 5 ou 20 ml.

VECTIBIX® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

La conservation s'effectue entre 2°C et 8°C, sans congélation. Après dilution, le produit doit être immédiatement utilisé. S'il ne l'est pas, la conservation ne peut excéder 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C. Les conditions de conservation sont sous les responsabilités de l'utilisateur.

Le médicament est listé I, réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie et oncologie. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance particulière.

- Ustékimumab : STELARA® 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

La conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, sans congélation. Il ne faut pas agiter la solution contenue dans la seringue préremplie.

Ce médicament est listé I, soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. La prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Il est donc disponible en officine. Il est également en surveillance renforcée.

2.5.2. Les anticorps monoclonaux humains qui ne sont pas sur le marché en France

- Nebacumab : CENTOXIN®

C'est un anticorps dirigé contre certaines endotoxines produites par des bactéries lors de sepsis.

Les essais cliniques de cette molécule ont été abandonnés en 1993 puisque aucune baisse de la mortalité n'a été observée lors de ces essais.

- Sevirumab : PROTOVIR®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine H (gpH) exprimée sur les CMV (cytomégalovirus) humains. On pourrait ainsi traiter ces infections notamment chez les patients atteints du SIDA.

La liste des anticorps monoclonaux de chaque classe n'est évidemment pas exhaustive puisqu'il existe une infinité de molécules toutes dirigées contre différents antigènes. Beaucoup de ces molécules ne seront jamais mises sur le marché à cause de leur manque d'innocuité et/ou d'efficacité.

DCI	Nom commercial	à l'officine ?	Présentation	SMR	ASMR	Conditions de délivrance	Prix*
Les anticorps monoclonaux murins -o-							
Besilesomab	SCINTIMUN®	Non	10 µg pour solution pour perfusion	<u>Niveau important</u>	V	Prescription restreinte, réservé à l'hôpital, à la médecine nucléaire.	Libre
Ibritumomab tuxetan	ZEVALIN®	Non	1,6 mg/ml, trousse pour préparations injectables	<u>Niveau important</u>	III	Réservé à l'hôpital, à la médecine nucléaire, utilisation restreinte aux professionnels de santé expérimentés dans un établissement médical autorisé à utiliser des produits radioactifs.	10900 € HT
Inolimomab	LEUKOTAC®	Non	Solution à 1mg/ml			ATU, médicament orphelin réservé à l'hôpital.	
Sulesomab	LEUKOSCAN®	Non	0,31 mg poudre pour solution injectable			Réservé aux hôpitaux, à la médecine nucléaire.	Libre
Muromomab CD3	ORTHOCLONE OKT3®	Non	Solution 1mg/ml			Réservé aux hôpitaux	Libre
Les anticorps monoclonaux hybrides rat/souris -axo-							
Catumaxomab	REMOVAB®	Non	10 µg solution pour perfusion 50 µg solution pour perf	<u>Niveau faible</u>	V	Prescription restreinte, réservé aux hôpitaux et aux spécialistes en oncologie et hématologie.	Libre

Les anticorps monoclonaux chimériques –xi-

Abciximab	REOPRO®	Non	Solution à 10 mg/5ml IV	<u>Important</u> : complication cardiaque ischémique <u>Difficile à préciser</u> : réduction du risque d'infarctus	I : angioplastie avec stent V : angioplastie chez patients sans facteurs de risque	Réservé aux hôpitaux, ou administrable en cas d'urgence (l'article R5121-96 du CSP).	Libre
Basiliximab	SIMULECT®	Non	Poudre pour solution injectable à 10 mg/2,5ml	<u>Niveau important</u>	Difficile à préciser	Réservé aux hôpitaux, la prescription est réservée aux médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs lors de transplantations.	Libre
			Poudre pour solution injectable à 20 mg/5ml				
Brentuximab vedotin	SGN 35®	non	?			ATU	
Cetuximab	ERBITUX®	Non	Solution pour perfusion à 2mg/ml flacon de 20 ml	<u>Niveau important</u>	III : carcinome épidermoïde IV : cancer colorectal (après échec oxaliplatine /irinotecan) V : cancer colorectal en 1ere ou 2eme ligne	Réservé à l'hôpital, aux médecins spécialistes en oncologie ou cancérologie.	189 €
			Solution pour perfusion à 2mg/ml flacon de 100 ml				945 €
Infliximab	REMICADE®	Non	Poudre pour solution à 100 mg IV	<u>Niveau important</u>	II	Réservé à l'usage hospitalier. Surveillance particulière.	482,67€ HT
Rituximab	MABTHERA®	Non	Solution pour perfusion IV à 100 mg/10ml	<u>Niveau important</u>	I : lymphome	Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, rhumatologie et médecine interne. Surveillance particulière Rétrocession possible	263,67€ HT
			Solution pour perfusion IV à 500 mg/50ml		II : PR IV : LLC		1318,35 € HT

Les anticorps monoclonaux humanisés –zu–

alemtuzumab	MABCAMPATH®	Non	Solution pour perfusion à 30 mg/ml	<u>Niveau important</u>	IV	Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie et hématologie Surveillance particulière Rétrocession possible	435 € HT
Bevacizumab	AVASTIN®	Non	Solution pour perfusion à 25 mg/ml flacon de 4 ml	<u>Niveau important</u>	III : cancer du sein IV : cancer colorectal, cancer du rein V ; cancer du poumon	Reserve hospitalière, réservée aux oncologues.	348,95 € HT
			Solution pour perfusion à 25 mg/ml flacon de 16 ml				1280,10 € HT
Certolizumab pégol	CIMZIA®	Oui	Solution injectable à 200 mg/ml	<u>Niveau important</u>	V	Prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en rhumatologie ou médecine interne. Surveillance renforcée Médicament d'exception	852,52€
Daclizumab	ZENAPAX®	Non	Solution pour perfusion à 5 mg/ml	<u>Niveau important</u>	∅	Réservé à l'hôpital.	Libre
Eculizumab	SOLIRIS®	Non	Solution pour perfusion à 300 mg/30 ml	<u>Niveau important</u>	II	Reserve hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie ou médecine interne.	4450 € HT
Epratuzumab	??	Non	Solution à 10 mg/ml			ATU	
Natalizumab	TYSABRI®	Non	Solution à 300 mg/15 ml	<u>Niveau important</u>	III	Réservé aux hôpitaux, aux spécialistes en neurologie Surveillance renforcée.	1800 € HT
Omalizumab	XOLAIR®	Oui	poudre pour solution injectable à 75 mg	<u>Niveau important</u>	IV	Prescription initiale hospitalière, réservée aux pneumologues et pédiatre.	224,23€
			Poudre pour solution injectable à 150 mg				430,99€
Palivizumab	SYNAGIS®	Non	Solution pour injection IM à 50 mg	faible	IV	Prescription hospitalière, réservée aux pédiatres Rétrocession possible	814,5 HT
			Solution pour injection IM à 100 mg				

Ranibizumab	LUCENTIS®	Oui	Solution injectable à 10 mg/ml	<u>Important</u> : DMLA et œdème maculaire chez diabétiques <u>Insuffisant</u> : œdème maculaire avec occlusion de veines	II : DMLA IV : œdème maculaire	Prescription médicale réservée aux spécialistes en ophtalmologie	1093,71 €
Tocilizumab	ROACTEMRA®	Non	Solution pour perfusion à 20 mg/ml flacon de 4 ml	<u>Niveau important</u>	II : PR avec réponse inadéquate aux anti-TNFα V : PR avec réponse inadéquate aux DMARDs et MTX	Réservée à l'hôpital, aux spécialistes en rhumatologie et médecine interne. Surveillance particulière	114,80 € HT
			Solution pour perfusion à 20 mg/ml flacon de 10 ml				362 € HT
			Solution pour perfusion à 20 mg/ml flacon de 20 ml				724 € HT
Trastuzumab	HERCEPTIN®	Non	Solution pour perfusion à 150 mg	<u>Niveau important</u>	IV : adénocarcinome estomac V : cancer du sein	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie et hématologie. Surveillance particulière. Rétrocession possible.	596,52 € HT
Les anticorps monoclonaux humains –mu-							
Adalimumab	HUMIRA®	Oui	Solution injectable SC à 40 mg	<u>Niveau important</u>	V	Prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en rhumatologie, hépato-gastrologie, dermatologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne. Surveillance renforcée	1025,92 € les deux seringues
Canakimumab	ILARIS®	Oui	Poudre pour solution injectable à 150 mg	<u>Niveau important</u>	II	Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne et pédiatrie. Surveillance particulière Médicament orphelin	11930,44 € TTC

Denosumab	PROLIA®	Oui	Solution injectable à 60 mg	<u>Niveau insuffisant</u>	III : ostéoporo- se chez plus de 75 ans IV : ostéoporo- se femme à risque élevé de fracture		Libre
Golimumab	SIMPONI®	Oui	Solution injectable à 50 mg	<u>Niveau important</u> : SA <u>Niveau insuffisant</u> : PR, rhumati- sme psoriasi- que.	V	En cours d'autorisation de mise sur le marché	95,83 €
Ipilimumab	YERVOY®	Non	Solution à 5 mg/ml			ATU	
Ofatumumab	ARZERRA®	Non	Solution pour perfusion à 100 mg/5 ml	<u>Niveau modéré</u>	V	Réservée aux hôpitaux, réservée aux spécialistes en hématologie et oncologie. Surveillance particulière Médicament orphelin	libre
Panitumumab	VECTIBIX®	Non	Solution injectable à 20 mg/ml. Flacon de 5 ml	<u>Niveau important</u>	V	Réservé aux hôpitaux. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie Surveillance particulière.	430 € HT
			Solution injectable à 20 mg/ml. Flacon de 20 ml				1720 € HT
Ustekimumab	STELARA®	Oui	Solution injectable à 45 mg	<u>Niveau important</u>	IV	Prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en dermatologie et médecine interne. Surveillance renforcée	3218,72 € TTC

*Les prix indiqués HT sont les tarifs de responsabilité des hôpitaux (Tarif à l'activité), les prix TTC sont les prix des produits disponibles à l'officine.

Tableau 4 : tableau récapitulatif de la classification des anticorps monoclonaux

3. Applications et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine

3.1. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age : DMLA et le LUCENTIS®

Il existe actuellement un seul anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la DMLA. Il s'agit du ranibizumab dont le nom commercial est LUCENTIS®.

3.1.1. Symptomatology de la DMLA

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

La DMLA peut se développer sous deux formes différentes :

- la forme exsudative, la plus sévère,
- la forme atrophique, plus lentement évolutive

Cette maladie se caractérise par la présence de lésions initiales au niveau de l'épithélium pigmentaire qui va entraîner petit à petit une altération des cellules visuelles : les cônes et les bâtonnets. La vision sera donc altérée, et cette altération commencera par la vision centrale.

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

En plus des symptômes précédemment décrits, on note souvent l'apparition de « drusens » qui sont des dépôts hyalins dans la rétine provenant sans doute de la destruction des cellules visuelles.

Pour différencier les deux formes cliniques on utilise l'angiographie à la fluorescéine. Il faut noter que la forme atrophique ne se traite pas, alors que la forme exsudative peut se traiter notamment par LUCENTIS®.

3.1.2. Physiopathologie de la DMLA (cf. figure 11)

Au début, on a d'abord considéré que la DMLA était simplement liée au vieillissement rétinien mais très vite on a incriminé des facteurs environnementaux comme le tabac. Puis plus récemment, des facteurs génétiques ont été associés à la survenue de la maladie.

La DMLA est donc une maladie multifactorielle, mais les facteurs génétiques occupent une grande place dans le déclenchement de la maladie.

Parmi les gènes pouvant intervenir dans la DMLA, on peut citer le gène codant pour l'apoprotéine : Apo ϵ , le gène du facteur H du complément (CFH), les gènes ARMS₂, HTRA₁, PLEKHA₁, SCARB₁ et LIPC.

En aval de l'intervention de ces différents facteurs (environnementaux et génétiques), d'autres molécules interviennent dans la physiopathologie de la DMLA. Comme expliqué précédemment, la forme exsudative de la DMLA fait intervenir une néovascularisation choroïdienne. Celle-ci est due en grande partie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est le principal régulateur de l'angiogénèse. Dans la DMLA exsudative, le VEGF A est surexprimé, ce qui explique l'apparition de néovaisseaux et la perte d'acuité visuelle. Ce serait les modifications liées au vieillissement qui activerait le VEGF de façon exagérée.

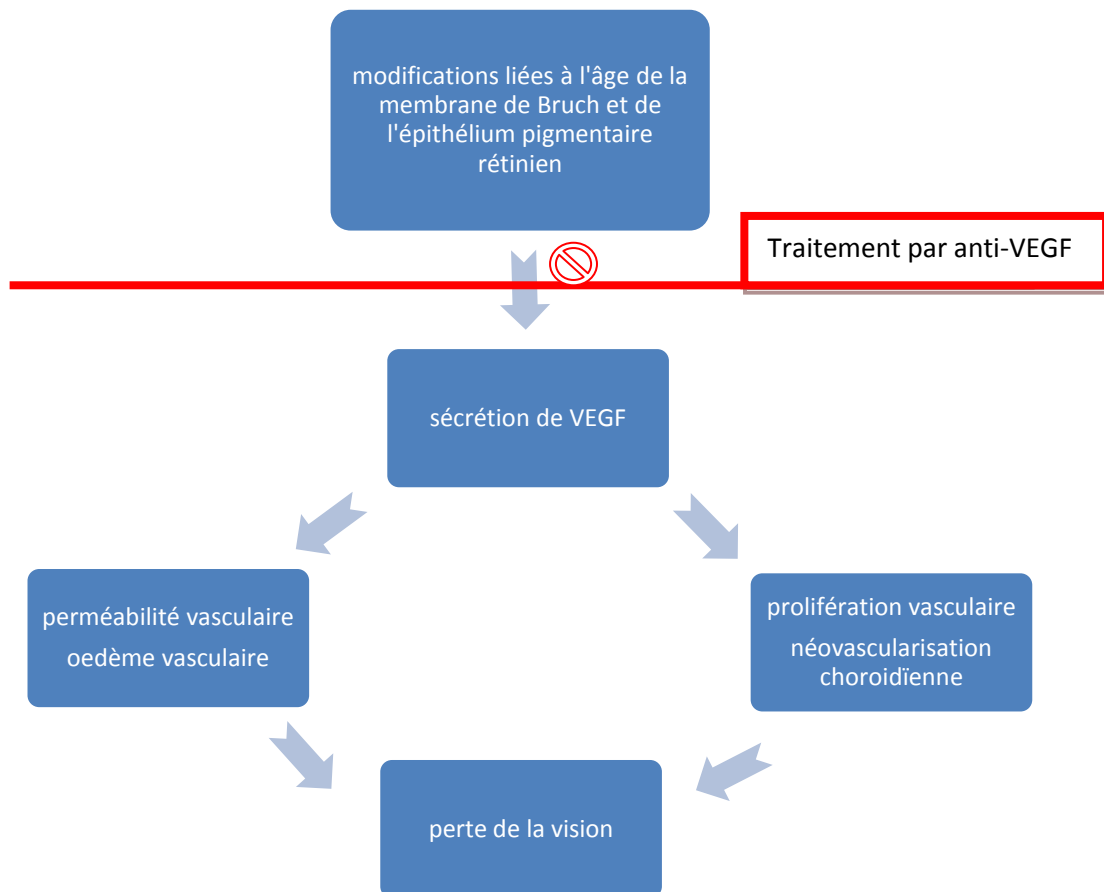


Figure 11 : schéma expliquant la physiopathologie de la DMLA

3.1.3. Mécanismes d'action du ranibizumab : LUCENTIS®

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A empêchant dès lors la liaison de celui-ci à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. En temps normal, le VEGF-A en se liant à ses récepteurs, induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire. Tous ces facteurs sont considérés comme contribuant à la progression de la forme exsudative (néovasculaire) de la DMLA et de l'œdème maculaire diabétique responsables tous les deux d'une baisse de l'acuité visuelle.

LUCENTIS® doit être administré par un ophtalmologiste qualifié, *via* une injection intravitréenne. Avant l'injection, le patient doit s'auto-administrer un collyre antibactérien, quatre jours avant et quatre jours après l'injection. La posologie habituelle est d'une injection tous les mois.

3.1.4. Autre anticorps monoclonal disponible pour traité la DMLA

Actuellement le LUCENTIS® est le seul anticorps ayant une AMM pour traiter la DMLA. Il faut noter tout de même que l'AVASTIN® : bévacizumab est un anticorps monoclonal dirigé également contre le VEGF, mais celui-ci ne possède pas encore l'AMM pour traiter la DMLA exsudative et se limite au traitement de certains cancers. Il est actuellement en cours d'évaluation en vue d'obtenir une AMM pour les rétinopathies avec néovascularisation.

3.2. Les pathologies inflammatoires chroniques et l'HUMIRA®

3.2.1. Symptomatologie et physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques

Dans les pathologies inflammatoires chroniques, il existe un déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires Th1/cytokines anti-inflammatoires Th2, ou le TNF α est surexprimé.

Les cytokines pro-inflammatoires sont principalement le TNF α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et l'interféron γ (IFN γ). Les cytokines anti-inflammatoires sont IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. Dans ces pathologies, la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules Th1 est fortement augmentée.

3.2.1.1. La polyarthrite rhumatoïde (PR)

Le TNF α , par son rôle central dans la cascade des cytokines, est la cytokine clé dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce sera donc la cible privilégiée pour la thérapie.

3.2.1.1.1. *Symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde*

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par des arthrites des articulations des membres, elles sont plutôt distales et bilatérales. La maladie provoque également des synovites prolifératives agressives provoquant des érosions osseuses et une dégradation des cartilages ainsi que des douleurs, une chaleur cutanée, une tuméfaction et une limitation des mouvements articulaires. La maladie cause également des désordres auto-immuns (facteurs rhumatoïdes...), des lésions péri-articulaires comme des ténosynovites ou des bursites.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie d'évolution progressive provoquant des manifestations articulaires mais également des manifestations extra-articulaires comme de la fièvre, une asthénie, une anorexie ainsi que des nodules rhumatoïdes.

3.2.1.1.2. *Physiopathologie de la maladie*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie multifactorielle, avec l'intervention de la génétique, notamment les gènes du groupe HLA de classe II (HLA DRB1) sont liés à la susceptibilité génétique de la PR.

D'autres facteurs favorisent la PR, comme des facteurs endocriniens, en effet les femmes ménopausées sont plus touchées par la PR, et certaines femmes enceintes ont vu une rémission de leur maladie durant leur gestation.

Et bien évidemment, le point essentiel de la physiopathologie consiste en des perturbations du système immunitaire : la PR entraîne la production d'auto-anticorps ainsi que des phénomènes inflammatoires chroniques. Ces deux phénomènes seraient dûs d'une part aux lymphocytes T puis aux monocytes et macrophages sécrétant des cytokines comme le TNF α , IL-1, IL-6 et IL-8, responsables des symptômes. D'autre part, les perturbations pourraient être dues à la transformation de fibroblastes dans les articulations touchées, entraînant la prolifération des lymphocytes T. Ces derniers sécrèteront les mêmes cytokines pro-inflammatoires.

3.2.1.2. La maladie de Crohn

Le TNF α intervient également dans le processus inflammatoire de cette pathologie chronique du tube digestif.

3.2.1.2.1. *Symptomatologie de la maladie de Crohn*

Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints par cette maladie inflammatoire de la bouche à l'anus. Néanmoins, les localisations les plus fréquentes restent l'iléon, le côlon ainsi que le rectum et l'anus.

Cette maladie entraîne un épaississement pariétal, des ulcérations, des fistules, des pseudo-polypes et des sténoses du segment du tube digestif atteint.

D'un point de vue histologique, on observe des granulomes épithélioïdes qui sont en fait des amas de cellules souvent d'origine lymphocytaire.

Cliniquement la maladie de Crohn se caractérise par des douleurs abdominales, des diarrhées, des rectorragies, une atteinte périnéale se traduisant par un écoulement anal purulent provenant des fistules, une

anorexie, une fièvre et des signes extra-digestifs comme des atteintes rhumatologiques, des lésions cutanées et oculaires.

3.2.1.2.2. *Physiopathologie de la maladie de Crohn*

L'étiologie de la maladie est inconnue. Cette maladie est due à l'hyperactivation du système immunitaire au niveau du tube digestif. Mais avant cette hyperactivation, des facteurs déclenchants ou aggravants rentrent en jeu. C'est le cas de facteurs génétiques, qui interviennent sûrement dans le déclenchement de la maladie sans pour autant savoir quels gènes sont mis en jeu.

Des facteurs environnementaux rentrent en ligne de compte également, comme le tabac ou certains agents infectieux.

Tous ces facteurs entraînent l'hyperactivation du système immunitaire, provoquant une accumulation de lymphocytes T, de plasmocytes et de macrophages dans la muqueuse intestinale touchée par la maladie. Cette accumulation de cellules immunitaires entraîne une production exagérée de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, TNF α , IL-6, IL-8, TGF β et IFN γ . Ces cytokines entraîneront une inflammation chronique de la portion du tube digestif touché ainsi que les symptômes de la maladie.

3.2.1.3. La spondylarthrite ankylosante : SA

Il s'agit d'une autre maladie inflammatoire chronique faisant intervenir également le TNF α . La spondylarthrite ankylosante fait partie des spondylarthropathies comme le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles et les entérocolopathies inflammatoires.

3.2.1.3.1. *Symptomatologie de la spondylarthrite ankylosante*

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique qui se caractérise par sa localisation préférentielle à la colonne vertébrale et aux articulations sacro-iliaques du bassin. A long terme et sans traitement il y a un risque de cyphose qui est une déformation de la colonne vertébrale ainsi qu'un enraidissement progressif des articulations touchées.

Cette maladie peut atteindre également des articulations périphériques comme celles des membres inférieurs ainsi que d'autres organes comme la peau *via* un psoriasis, l'œil *via* des uvéites ou encore le tube digestif *via* des entérocolopathies.

Cette maladie fait intervenir le TNF α que l'on retrouve à des taux élevés dans le sérum et le tissu synovial.

3.2.1.3.2. *Physiopathologie de la maladie*

Il existe une prédisposition génétique à la spondylarthrite ankylosante. En effet l'allèle HLA B27 est retrouvé chez 90% des personnes atteintes de la maladie mais ce gène à lui seul n'explique que 30 à 40% de la prédisposition génétique. Il reste donc des gènes à découvrir pour comprendre parfaitement la maladie.

D'autres gènes seraient en cause, on parle notamment du HLA DR4, du locus CMH, du cluster de l'IL-1 et du cytochrome 2D6 mais on ne peut ni affirmer ni infirmer avec certitude la relation de ces gènes avec la maladie.

Le gène HLA B27 fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, son rôle est de présenter des peptides antigéniques à des lymphocytes T CD8+. Plusieurs théories circulent.

- La première concerne l'antigène. La présentation d'un peptide du soi dérivant d'un antigène exprimé dans les cellules cibles provoquerait une activation d'une population

de lymphocytes T CD8+ auto-réactifs provoquant la pathologie inflammatoire.

- La deuxième théorie est indépendante de l'antigène. Ce serait la particularité biochimique de la molécule HLA B27 qui expliquerait le déclenchement de la maladie. En effet celle-ci a une vitesse de repliement faible dans le réticulum endoplasmique, il se formerait des dimères de chaîne lourde de $\beta 2$ microglobuline. Ceci entraînerait le stress du réticulum endoplasmique, ce qui favoriserait une présentation anormale d'auto-antigène par les dimères aux lymphocytes T CD4+ et déclencherait la pathologie inflammatoire.

3.2.1.4. Le psoriasis en plaques

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique fréquente puisqu'il atteint 3 à 5% de la population européenne. Il touche tous les âges et les deux sexes de la même manière.

3.2.1.4.1. *Symptomatologie de la maladie*

Le psoriasis provoque une plaque érythémato-squameuse caractérisée par une inflammation dermique et épidermique. Les kératinocytes prolifèrent de façon accrue ce qui provoque un épaissement de la peau et l'apparition de squames.

Le psoriasis en plaques est caractérisé par l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme et l'infiltration du derme papillaire par des cellules mononuclées, en particulier des macrophages et des lymphocytes T.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire très fréquente qui peut toucher toutes les parties du corps, cependant les coudes, les genoux, le

bas du dos et le cuir chevelu ainsi que les ongles sont les parties les plus fréquemment touchées.

Le TNF α a un rôle central dans la maladie autant sur son induction que dans sa chronicité. Dans le psoriasis des taux élevés de TNF α sont retrouvés, ce qui provoque l'inflammation chronique.

3.2.1.4.2. *Physiopathologie de la maladie*

Le psoriasis a une forte prédisposition génétique. On a remarqué que dans 30% des cas, il s'agit de cas familiaux. La fréquence de la dermatose chez les jumeaux monozygotes atteste d'une composante génétique importante.

Au moins neuf locus de susceptibilité ont été identifiés, on les nomme PSORS1 à 9. Le PSORS1 serait responsable de la composante génétique du psoriasis dans plus de 50% des cas. Il est situé sur le chromosome 6p, associé au CMH de classe I, notamment à l'allèle HLA-Cw6. Les porteurs du HLA Cw6 ont dix fois plus de chance de contracter un psoriasis qu'une personne ne le portant pas.

Le PSORS4 est situé sur le chromosome 1q et lié à des gènes de différenciation kératinocytaire.

Le PSORS8 est situé quant à lui sur le chromosome 16q, il s'agit d'un locus de susceptibilité d'une autre maladie inflammatoire : la maladie de Crohn.

D'autres facteurs interviennent dans le psoriasis comme des facteurs infectieux (*Streptococcus β hémolytique*), des facteurs mécaniques (traumatismes), des médicaments (lithium, bêtabloquants, cyclines, IEC, ARA II qui peuvent induire ou aggraver un psoriasis), l'hygiène de vie (tabac, alcool,...) et aussi des facteurs physiologiques (stress...).

Ensuite, ce sont les cellules dendritiques qui déclenchent la survenue du psoriasis. Celles-ci sont des cellules présentatrices d'antigène présentant ceux-ci aux lymphocytes T et B. ces cellules dendritiques produisent également des cytokines pro-inflammatoires parmi lesquelles on trouve le TNF α , IFN α , l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-15. De plus, dans le psoriasis, on a une présence accrue de lymphocytes Th (Th1 et Th17) sécrétant des cytokines pro-inflammatoires également et, en plus, les lymphocytes régulateurs ne régulent pas assez les Th1 et Th17.

3.2.1.5. Le rhumatisme psoriasique

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique parfois très invalidant faisant parti du groupe des spondylarthropathies. Il survient entre 20 et 50 ans, et touche aussi bien les femmes que les hommes.

3.2.1.5.1. *Symptomatologie du rhumatisme psoriasique*

Cette maladie est caractérisée par l'association d'un rhumatisme inflammatoire à un psoriasis. L'atteinte articulaire sera axiale ou périphérique, l'atteinte cutanée se caractérisera par des plaques squameuses retrouvées le plus souvent sur les coudes, genoux et cuir chevelu.

Dans 90% des cas, le rhumatisme apparait en second et se développe chez des personnes ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis. L'évolution se fait par poussées, pouvant aboutir à une ankylose des articulations et des déformations de celles-ci.

3.2.1.5.2. *Physiopathologie de cette maladie*

Les facteurs génétiques sont importants dans le déclenchement de la maladie, notamment *via* la transmission paternelle du chromosome 16q.

Il y a également une relation avec les antigènes du groupe HLA, notamment le HLA B27 (retrouvé dans la spondylarthrite ankylosante) mais pas le HLA DRB1 (présent lui dans la polyarthrite rhumatoïde). On incrimine une interaction entre les molécules HLA de classe I et les lymphocytes T CD8+.

Des facteurs environnementaux pourraient être également impliqués dans la maladie, comme certains traumatismes ou certaines infections virales ou bactériennes (gram+).

Le tout conduit à une libération de cytokines dont le TNF α , responsable de la destruction des articulations et des plaques via une forte inflammation.

3.2.1.6. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Le terme « arthrite juvénile idiopathique » désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue. Elle débute avant 16 ans et dure plus de 6 semaines. Elle se caractérise par l'absence de mécanisme connu. Pour la déceler, il faut donc exclure toutes les autres maladies pouvant donner des atteintes inflammatoires articulaires (maladies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, etc.).

En fait, il ne faut pas dire l'arthrite juvénile idiopathique mais les arthrites idiopathiques juvéniles puisque le terme regroupe 7 maladies différentes.

3.2.1.6.1. *L'arthrite systémique*

C'est une arthrite accompagnée de fièvre pendant une période supérieure à deux semaines et accompagnée d'au moins un des signes suivants :

- éruption maculeuse fugace,
- adénopathies,

- hépatosplénomégalie,
- atteinte séreuse (péricarde, péritoine, plèvre).

Il s'agit d'une atteinte polyarticulaire inflammatoire systémique des grosses articulations telles que le poignet, le genou ou la cheville. Cette maladie fait intervenir la cytokine IL-1 en majorité mais aussi l'IL-6 et le TNF α . C'est une forme apparentée aux maladies auto-inflammatoires (CAPS)

3.2.1.6.2. *Oligoarthritis juvénile*

C'est la plus fréquente, elle touche plus souvent les filles. Elle touche au maximum quatre articulations et peut évoluer en oligoarthritis persistante (se limite à quatre articulations) ou en oligoarthritis étendue (plus de cinq articulations touchées).

L'atteinte articulaire sera asymétrique, sans signe cutané ou viscéral. Cette maladie est souvent accompagnée d'uvéite uni- ou bilatérale. Dans 50% des cas on retrouve les anticorps anti-nucléaire positif (ACAN+). La maladie apparaît à un âge moyen de trois ans et peut donc entraîner des séquelles comme des troubles localisés de croissance (allongement des membres atteints,...)

3.2.1.6.3. *Polyarthritis avec facteurs rhumatoïdes positifs (FR+ : anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG humaines)*

Il s'agit d'arthrites bilatérales, symétriques prédominantes au niveau des petites articulations (mains, pieds). Dans cette maladie, plus de cinq articulations sont touchées. Il existe des formes sèches et des formes avec des synovites importantes.

Le début de la maladie survient aux alentours de 8-10 ans.

Le rachis cervical peut être atteint par cette maladie, la présence du facteur rhumatoïde positif est un signe péjoratif. Il faut noter que le HLA DR4 est fréquemment exprimé chez les personnes atteintes de cette maladie.

3.2.1.6.4. Polyarthrite avec les facteurs rhumatoïdes négatifs (FR-)

Il s'agit de la même maladie que précédemment avec les mêmes symptômes mais, ici, les facteurs rhumatoïdes ne sont pas présents.

3.2.1.6.5. L'arthrite psoriasique

Il s'agit soit d'une atteinte articulaire des doigts et des poignets associée à un psoriasis ou des antécédents de psoriasis, soit d'une arthrite associée à au moins deux des facteurs suivants :

- dactylite,
- piqueté inguinal ou onycholyse,
- psoriasis dans la famille.

3.2.1.6.6. Enthésite en rapport avec une arthrite

Il s'agit d'une spondylarthropathie à début juvénile, l'apparition de la maladie se fait en moyenne à 12 ans et elle touche préférentiellement les garçons. On note la présence de l'HLA B27 dans cette maladie (comme dans la spondylarthrite ankylosante).

Cette maladie est caractérisée par une arthrite et une enthésite (inflammation de l'insertion du tendon ou enthèse) ou l'une des deux associées à au moins deux des critères suivants :

- sensibilité sacro-iliaque et/ou douleur rachidienne,
- HLA B27+,
- histoire familiale associée au HLA B27,

- uvéite antérieure avec douleur, rougeur ou photophobie.

3.2.1.6.7. *Arthrites non classées*

Il s'agit de toutes les arthrites ne correspondant à aucune des arthrites citées auparavant.

3.2.2. Mécanisme d'action de l'HUMIRA® : adalimumab

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab régule également les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1 avec une CL50 de 0,1 à 0,2nM).

La posologie de l'HUMIRA® est de une injection à 40 mg toutes les deux semaines.

3.3. L'asthme et l'omalizumab : XOLAIR®

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle de nombreuses cellules jouent un rôle notamment les mastocystes et les éosinophiles.

3.3.1. Symptomatologie de l'asthme

L'inflammation chronique induit une augmentation de l'hyperactivité bronchique, ce qui provoque :

- des sifflements expiratoires,
- une toux,

- une oppression thoracique,
- un essoufflement particulièrement la nuit ou au petit matin,
- une obstruction bronchique variable.

Les crises d'asthmes sont déclenchées par de nombreuses substances auxquelles les êtres humains sont allergiques (ces substances sont appelées allergènes, le pollen en est un), par l'anxiété, le froid, l'exercice physique ou les produits chimiques.

Les individus sensibles aux allergènes souffrent de ce que l'on appelle l'asthme « extrinsèque » provoquée par une hypersécrétion d'IgE. Cet asthme représente 80% des asthmes chez les enfants et 50% des asthmes chez les adultes. Les gens souffrant d'asthme sans allergie souffrent de ce que l'on appelle l'asthme « intrinsèque ».

3.3.2. Physiopathologie de l'asthme extrinsèque

On ne s'intéresse qu'à l'asthme extrinsèque puisque c'est cet asthme qui sera traité par l'omalizumab : XOLAIR®.

La réaction allergique dans l'asthme extrinsèque implique deux étapes.

- La sensibilisation : elle se produit lors du premier contact avec l'allergène (pollen, poils d'animaux, écailles, acariens,...). Cet allergène est pris en charge par l'organisme par des cellules spécialisées qui produisent alors en excès des anticorps IgE spécifique à chaque allergène. Les IgE circulent dans le sang et se fixent aux mastocytes et aux éosinophiles au niveau des poumons. Cette étape est asymptomatique mais sensibilise le sujet vis-à-vis de l'allergène.
- L'activation suivie de la crise d'asthme : cette étape intervient quand le sujet rentre en contact pour la

deuxième fois avec l'allergène. Celui-ci va se fixer au IgE des mastocytes et éosinophiles, lesquels répondent en libérant des molécules telles que des leukotriènes, des facteurs d'activation des plaquettes (FAP), des composants du complément, des cytokines et des neuropeptides. Ces substances entraînent une bronchoconstriction et une inflammation des bronches provoquant la crise d'asthme.

3.3.3. Mécanisme d'action du XOLAIR® : omalizumab (cf. figure 12)

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant. Il se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. L'anticorps est un IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murins.

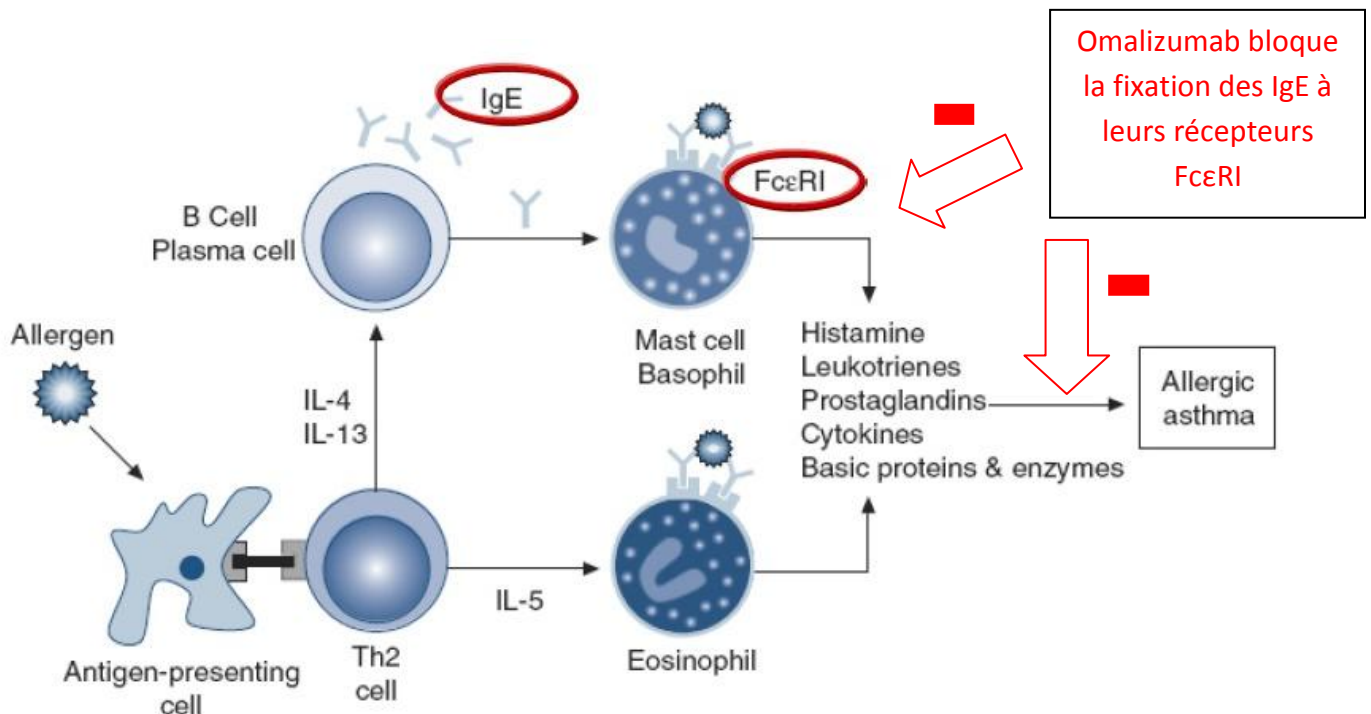


Figure 12 : mécanisme d'action du XOLAIR® (holgate st, *clin exp allergy*, 2008)

L'omalizumab se fixe aux IgE et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE), réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réaction allergique. Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles. Par ailleurs, la libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez les sujets traités par XOLAIR® a été réduite d'environ 90% après stimulation par un antigène par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques.

La posologie du XOLAIR® est de 75 à 600 mg en injection toutes les deux semaines.

3.4. Le psoriasis et l'ustekimumab : STELARA®

Le psoriasis en plaques est une maladie dermatologique inflammatoire chronique.

3.4.1. Symptomatologie du psoriasis

Comme décrit précédemment, dans la partie sur les maladies inflammatoires chroniques, le psoriasis se caractérise par une inflammation de la peau. Elle provoque une plaque érythémato-squameuse. Les kératinocytes prolifèrent de façon importante et desquament. De plus le psoriasis est caractérisé par l'accumulation de polynucléaires neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes T dans l'épiderme provoquant l'inflammation par libération de cytokines comme le TNFα, IL-12, IL-23, IFNγ et IL-4. Les parties de la peau les plus touchées restent les coudes et les genoux.

3.4.2. Physiopathologie du psoriasis

Comme décrit dans la partie concernant l'adalimumab, le psoriasis est lié à une prédisposition génétique notamment avec l'intervention des gènes PSORS 4 et PSORS 8. D'autres facteurs, comme des facteurs environnementaux interviennent comme la survenue d'infection, de traumatismes ou de stress...

En aval de ces différents facteurs, ce sont les cellules de l'immunité, présentes en trop grande quantité, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires responsables de l'inflammation dermique.

3.4.3. Mécanisme d'action du STELARA®

L'ustékimumab est un anticorps monoclonal IgG₁ kappa entièrement humain, se liant avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 (cf. figure 13) et IL-23 (cf. figure 14).

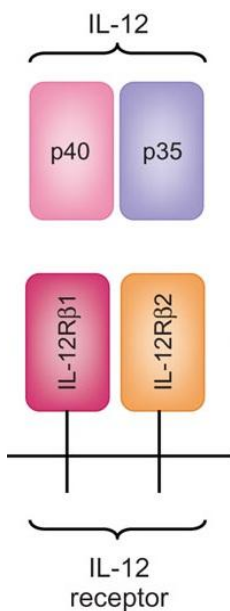


Figure 13 : la cytokine IL-12 et son récepteur



Figure 14 : la cytokine IL-23 et son récepteur

L'ustékimumab inhibe l'activité de l'IL-12 et l'IL-23 en empêchant la fraction p40 de ces cytokines à leur récepteur protéique IL-12R β 1 exprimé à la surface des cellules immunitaires.

L'ustékimumab ne peut pas se lier aux IL-12 et IL-23 si elles sont déjà fixées à leur récepteur IL-12R β 1. Cet anticorps ne sera donc pas cytotoxique vis-à-vis des cellules porteuses du récepteur.

IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimères sécrétées par des cellules présentatrices d'antigène. Ces deux cytokines participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules Natural Killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. De ce fait l'ustékimumab est un immunosuppresseur. Mais, les IL-12 et IL-23 ont une part importante dans la pathologie psoriasique, l'utilisation de cet anticorps monoclonal inhibe les signaux et cascades cytokiniques du psoriasis.

La posologie est de une injection à 45 mg tous les mois.

3.5. L'ostéoporose et le dénosumab : PROLIA®

L'ostéoporose est un trouble systémique qui se caractérise par une réduction de la masse osseuse et une détérioration micro-architecturale du tissu osseux.

3.5.1. Symptomatologie de l'ostéoporose

La maladie, de par l'augmentation de la fragilité des os, peut se caractériser par une tendance à l'augmentation des fractures, notamment de la hanche, du fémur, du poignet ou de la colonne vertébrale.

L'ostéoporose est appelée « maladie silencieuse » car la perte de la masse osseuse, en elle-même, n'entraîne aucun symptôme. Les patients

seront asymptomatiques pendant de nombreuses années avant de se fracturer un os. Le symptôme le plus fréquent sera la douleur consécutive à une fracture ou un léger traumatisme. Les fractures de la colonne vertébrale entraîneront une cyphose dorsale, avec une lordose cervicale exagérée. De plus, des efforts anormaux des muscles et ligaments rachidiens entraîneront une douleur chronique (surtout au niveau lombaire). C'est le mal de dos associé aux différentes fractures qui constituent l'altération de qualité de vie la plus importante.

3.5.2. Physiopathologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose est due à un déséquilibre entre la résorption osseuse, provenant de l'action des ostéoclastes, et la formation osseuse assurée par les ostéoblastes. Dans l'ostéoporose, la résorption sera augmentée et la formation diminuée.

3.5.2.1. Rappel de l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes appelé également remodelage osseux (cf. figure 15)

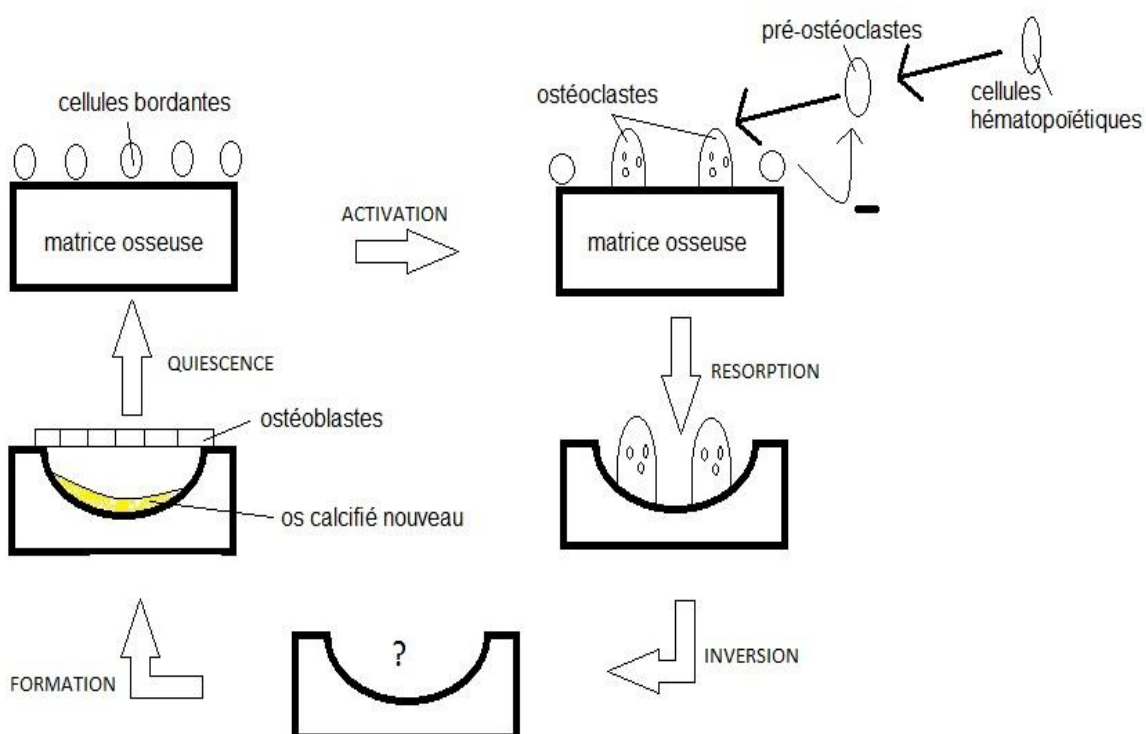


Figure 15 : le remodelage osseux

Le remodelage osseux se passe donc en cinq étapes successives : il y a d'abord l'activation des ostéoclastes, celle-ci se fait à partir des cellules hématopoïétiques qui sous l'influence de différents facteurs (PTH...) deviennent des pré-ostéoclastes puis des ostéoclastes, il faut noter que les ostéoblastes inhibent cette activation. Ceux-ci pratiqueront la deuxième étape : la résorption osseuse qui est en fait une dégradation de l'os. La troisième étape : l'inversion, est mal connue ; durant celle-ci les ostéoclastes disparaissent et laissent place aux ostéoblastes. Ceux-ci pratiqueront la quatrième étape qui est la formation osseuse. Durant celle-ci, l'os nouveau se forme. Puis vient la cinquième étape : la quiescence ou l'os se reforme dans son intégralité avec reformation des cellules bordantes. Ces cinq étapes forment un cycle en perpétuel équilibre, sauf dans l'ostéoporose où les ostéoclastes prennent le dessus sur les ostéoblastes.

3.5.2.2. Explication du système RANK/RANKL/OPG

Ce système est très important pour l'homéostasie osseuse. Une explication de ce système est nécessaire puisque en effet le dénosumab agit sur ce système (cf. figure 16).

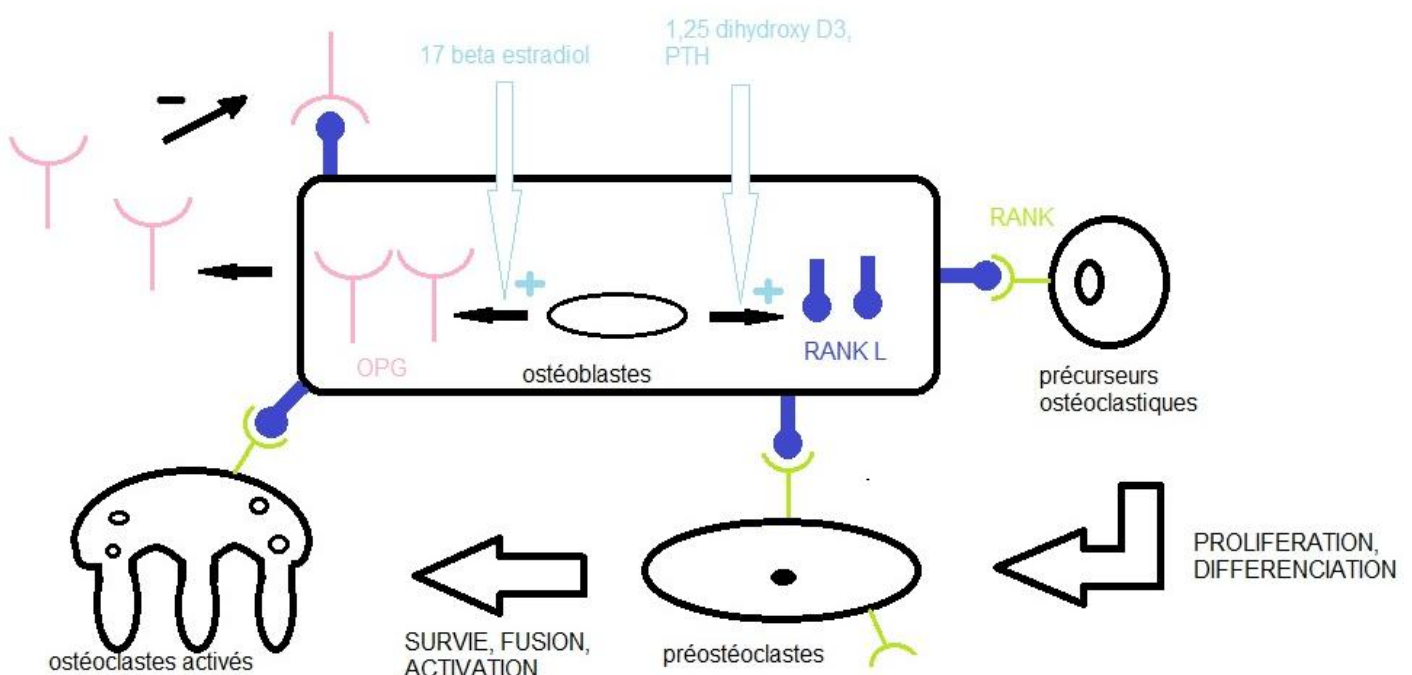


Figure 16 : le système RANK/RANK ligand

Le RANK est un récepteur situé sur les ostéoclastes et leurs précurseurs. Le RANK ligand est sécrété par les ostéoblastes, se fixe sur le RANK et provoque la différenciation, la prolifération et l'activation des ostéoclastes.

L'OPG (ostéoprogéérine) est un récepteur soluble sécrété par les ostéoblastes. Elle capte le RANK ligand et provoque une inhibition de l'interaction entre le RANK et le RANK ligand, et donc une inhibition des ostéoclastes. On remarque que les ostéoblastes ont un double rôle : il active les ostéoclastes *via* le RANK L et les inhibe *via* l'OPG. C'est ainsi que fonctionne le cycle du remodelage osseux.

Différents facteurs agissent sur ce système RANK/RANK L. Les stéroïdes sexuels, notamment les œstrogènes, augmentent la sécrétion d'OPG. Tout déficit en ces hormones entraînera un déséquilibre de l'homéostasie osseuse en faveur des ostéoclastes. La PTH (parathormone) baisse la production d'OPG et augmente l'expression du RANK L sur les ostéoblastes et donc agit en faveur de la résorption osseuse.

3.5.2.3. La régulation du remodelage osseux

Il existe deux grands types de régulateurs : les régulateurs hormonaux à action plutôt systémique et les régulateurs locaux.

Parmi les hormones agissant sur le remodelage osseux, on peut citer la parathormone (PTH) qui stimule les ostéoclastes, la calcitonine qui freine les ostéoclastes, la vitamine D et les œstrogènes. Les hormones de croissance (GH, IGF1), l'insuline et les glucocorticoïdes agissent également sur le remodelage osseux.

Parmi les facteurs locaux, on peut citer le M-CSF, certaines cytokines (IL-1, IL-6, TNF α), les facteurs de croissance (IGF, FGF, TGF β , BMP).

3.5.2.4. Physiopathologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose intervient souvent chez le sujet âgé, plutôt chez la femme après la ménopause. On a donc un déficit en hormones stéroïdes sexuelles, comme l'estrogène. Ce déficit entraîne une baisse de production de l'OPG. L'OPG n'inhibera plus le RANK ligand. Celui-ci a donc tout loisir d'activer les ostéoclastes en se fixant au RANK. Les ostéoclastes auront donc une action supérieure aux ostéoblastes, la résorption osseuse sera donc supérieure et l'os sera plus fragile.

En concomitance à cela, le vieillissement entraîne une carence en vitamine D, qui entraîne elle-même une augmentation du taux de PTH. Cette dernière stimule les ostéoclastes et augmente la résorption osseuse.

De plus, les facteurs de croissance (IGF1, TGF β ...) provoquent une baisse de la différenciation ostéoblastique et donc une baisse de la formation osseuse. Le tout conduit à une perte osseuse indéniable.

3.5.3. Mécanisme d'action de PROLIA® : dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANK L, ligand du récepteur RANK. Le dénosumab se lie de façon spécifique au RANK L avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANK L inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. On peut dire que le dénosumab a le même mécanisme que l'ostéoprogétérine endogène (OPG).

Le dénosumab se prend à raison d'une injection de 60 mg tous les six mois.

3.6. Les maladies auto-inflammatoires et l'ILARIS®

3.6.1. Les maladies auto-inflammatoires

Ces termes regroupent plusieurs maladies orphelines associées au syndrome périodique associé à la cryopyrine :

- le syndrome de muckle-wells (MWS),
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) encore appelé maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU).

Les maladies auto-inflammatoires sont dues à un défaut de l'immunité innée (absence d'auto-anticorps, élevé ou pathogénique, et de lymphocytes T activés) par opposition aux maladies auto-immunes, qui concernent un déficit de l'immunité acquise. Leur prévalence est difficile à estimer du fait que ce soient des maladies faiblement connues du monde médical. Les symptômes de ces maladies sont des inflammations, des fièvres récurrentes inexplicables qui sont associées à un cortège de symptômes comportant des érythèmes et des signes abdominaux, articulaires et cutanés. Il y aurait une dizaine de gènes responsables de ces maladies complexes.

L'inflammation qui est une réaction physiologique de l'organisme à une agression, est caractérisée par l'apparition de fièvre, de douleur, de rougeur et de gonflement provoqués par l'effet de molécules solubles sur les vaisseaux sanguins locaux. Ceux-ci se dilatent et deviennent perméables aux leucocytes circulants qui gagnent le lieu de l'infection. Les neutrophiles et les monocytes/macrophages sont les principaux

leucocytes à intervenir dans l'immunité innée. Les cellules migrent par chimiotactisme vers le site inflammatoire et sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires tels que la cytokine IL-1 β qui amplifient la réponse immunitaire.

3.6.2. Mécanisme d'action de l'ILARIS®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/k. Le canakimumab va se lier avec une haute affinité à l'IL-1 β humaine et va neutraliser son activité biologique en inhibant son interaction avec son récepteur. De ce fait, l'activation génique induite par l'IL-1 β et la synthèse de médiateurs inflammatoires seront inhibés.

En inhibant cette cytokine, les mécanismes inflammatoires des maladies auto-inflammatoires seront inhibés. Un traitement par ILARIS® provoque de façon rapide une normalisation des marqueurs de l'inflammation comme le taux de protéine C réactive, le nombre de neutrophiles, et le taux de protéine amyloïde sérique (SAA).

La posologie de l'ILARIS® est d'une injection à 150 mg tous les deux mois.

3.7. Le cas particulier du CIMZIA®

Le CIMZIA® (certolizumab pegol) est un anti-TNF α tout comme l'HUMIRA®. Il a donc le même mécanisme d'action que l'adalimumab. En revanche, le CIMZIA® possède une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde uniquement.

Les particularités de cette molécule sont d'une part d'être composée uniquement du fragment Fab' (qui reconnaît l'antigène) et d'autre part d'être pégylée. D'habitude, un anticorps monoclonal est composé de deux parties, une fraction Fc et la fraction Fab', ici seule la fraction Fab'

est présente ce qui entraîne une économie non négligeable. La pégylation consiste à coupler l'anticorps avec une molécule de PEG (polyéthylène glycol). Elle aura pour conséquence de retarder l'élimination du certolizumab et ainsi augmenter sa demi-vie, mais elle agit aussi sur les propriétés physicochimiques de la molécule (configuration, hydrophobie, stabilité, solubilité). La pégylation confère à la molécule certains avantages comme le fait que celle-ci ciblera préférentiellement les tissus avec inflammation, ou bien que la molécule puisse être administrée à une fréquence moins élevée que les autres anti-TNF α . Ce dernier avantage n'est plus d'actualité puisque au début on parlait d'une injection mensuelle et que maintenant on pratique deux injections mensuelles (comme l'HUMIRA®)

INDICATIONS	COMPLEMENT D'INDICATIONS	PRODUITS UTILISES	UTILISE EN FRANCE
Diagnostic radiologique	Pour divers problèmes osseux (inflammation, ostéomyélite)	Besilesomab (SCINTIMUN®)	Oui
		Sulesomab (LEUKOSCAN®)	Oui
	Cancer colorectal	Arcitumomab (CEA SCAN®)	Non
	Lymphomes non hodgkiniens	Bectumomab (LYMPHOSCAN®)	Non
	Cancer ovarien	Satumomab pendetide	non
Cancers	Carcinomes EpCAM +	Catumaxomab (REMOVAB®)	Oui
	Lymphomes folliculaires	Ibritumomab tixetan (ZEVALIN®)	Oui
		Tositumomab	Non
		Rituximab (MABTHERA®)	Oui
		Priliximab	Non
		Epratuzumab	Oui (ATU)
		Apolizumab	Non
	Cancer ovarien	Oregovomab	Non

Cancers (suite)	Cancer colorectal	Edrecolomab	Non
		Cetuximab (ERBITUX®)	Oui
		Bevacizumab (AVASTIN®)	Oui
		Panitumumab (VECTIBIX®)	Oui
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Alemtuzumab (MABCAMPATH®)	Oui
		Ofatumumab (ARZERRA®)	Oui
	Cancer du sein	Trastuzumab (HERCEPTIN®)	Oui
	Leucémie myéloïde aigue	Gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)	Non (AMM refusée en 2008)
	Gliome	Nimotuzumab (THERALOC®)	Non (refus d'AMM en 2008)
Mélanomes métastatiques	Ipilimumab (YERVOY®)	Oui (ATU)	
Rejet de greffe	prévention	Inolimumab (LEUKOTAC®)	Oui
		Basiliximab (SIMULECT®)	Oui
		Daclizumab (ZENAPAX®)	Oui
	Traitement	Muromomab CD3 (ORTHOCLONE OKT3®)	Oui
		Zolimomab aritox	Non
	Prévention et traitement	Enlimomab	Non
	Rejet de greffe cardiaque	Priliximab	Non (Allemagne)
Maladies inflammatoires chroniques	Polyarthrite rhumatoïde	Afelimomab	Non
		Nerelimomab	Non
		Infliximab (REMICADE®)	Oui
		Rituximab (MABTHERA®)	Oui
		Priliximab	Non (essai clinique)
		Certolizumab pegol (CIMZIA®)	Oui
		Tocilizumab (ROACTEMRA®)	Oui
		Golimumab (SIMPONI®)	Oui
		Adalimumab (HUMIRA®)	Oui

Maladies inflammatoires chroniques (suite)	Maladie de Crohn	Afelimomab	Non
		Nerelimomab	Non
		Infliximab (REMICADE®)	Oui
		Priliximab	Non (Pays Bas et USA)
	Spondylarthrite ankylosante	Afelimomab	Non
		Nerelimomab	Non
		Infliximab (REMICADE®)	Oui
		Adalimumab (HUMIRA®)	Oui
		Golimumab (SIMPONI®)	Oui
	Arthrite juvénile	Infliximab (REMICADE®)	Oui
	Psoriasis	Efalizumab (RAPTIVA®)	Non (retiré en 2009)
		Ustekimumab (STELARA®)	Oui
	Rhumatisme psoriasique	Adalimumab (HUMIRA®)	Oui
		Golimumab (SIMPONI®)	Oui
Complications ischémiques	En complément de l'héparine	Abciximab (REOPRO®)	Oui
Sclérose en plaques		Priliximab	Non (essai clinique)
		Natalizumab (TYSABRI®)	Oui
		Rovelizumab	Non
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)		Eculizumab (SOLIRIS®)	Oui
Asthme	Traitement additionnel de l'asthme allergique	Omalizumab (XOLAIR®)	Oui
Maladies virales	Prévention des infections au VRS chez les enfants hospitalisés	Palivizumab (SYNAGIS®)	Oui
		Felvizumab	Non
		Motavizumab	Non
	Infections hépatite B	Tuviruzumab (OSTAVIR®)	Non
Infection au CMV	Sevirumab (PROTOVIR®)	Non	
DMLA	Forme néovasculaire	Ranibizumab (LUCENTIS®)	Oui
Hyperéosinophilie	Lors de certaines leucémies	Mepolizumab	Non
Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)	Syndrome de Muckle-Wells, syndrome familial auto-inflammatoire au froid...	Canakimumab (ILARIS®)	Oui

Ostéoporose	Féminine ou masculine	Denosumab (PROLIA®)	Oui
Sepsis		Nebacumab (CENTOXIN®)	Non
Lupus érythémateux disséminé		Belimumab (BENLYSTA®)	Oui
		Zolimomab aritox	Non

Tableau 5 : récapitulatif des indications des différents anticorps monoclonaux (officinaux et hospitaliers)

4. Effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses...

4.1. Effets indésirables des anticorps monoclonaux

Il faut savoir que les anticorps monoclonaux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables tous différents les uns des autres. Certains seront liés au site d'utilisation ou d'injection du médicament, c'est le cas par exemple du LUCENTIS®, administré en injection intravitréenne, qui pourra entraîner des troubles oculaires divers et variés.

Dans la partie suivante, les effets indésirables les plus fréquents retrouvés dans les différents traitements par anticorps monoclonaux vont être listés et expliqués.

4.1.1. Infections et infestations

En raison de leur pouvoir immunosupresseur ou de leur action sur l'immunité humaine, il est fréquent de voir survenir, lors d'un traitement par anticorps monoclonal, des problèmes d'infection.

On verra ainsi survenir des infections urinaires.

Lorsque l'injection se fait à l'aide d'un cathéter, on pourra voir survenir des infections liées à la pose de ce cathéter ainsi que des infections cutanées.

D'autres infections pourront se déclarer comme des infections nasopharyngées, des rhino-pharyngites, des infections virales (réactivation d'hépatites...) et autres infections parasitaires.

D'autres infections plus graves peuvent se déclarer sur un terrain immunodéprimé, ainsi on pourra voir survenir des tuberculoses pulmonaires ou extrapulmonaires, des infections pulmonaires invasives comme les candidoses, aspergilloses, coccidioidomycoses et pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*), des pneumonies, des cellulites, un zona, des gastro-entérites, diverticulites, septicémies et arthrite bactérienne.

C'est à cause de la survenue de ces différents problèmes qu'il faut dépister ces maladies infectieuses avant la mise en place de traitements par anticorps monoclonal. Il est important de bien déceler la survenue de ces troubles lors d'un tel traitement pour pouvoir arrêter celui-ci si l'infection est grave ou pour pouvoir traiter cette infection au plus vite.

La présence de problèmes infectieux avant la mise en place d'un traitement par anticorps monoclonal n'est pas un frein à cette mise en route du moment que l'infection soit traitée et contrôlée.

La seule maladie infectieuse qui doit être dépistée avant la mise en place d'un tel traitement est la tuberculose avant la mise en route d'un traitement anti TNF α (adalimumab : HUMIRA®) ou d'autres traitements des maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (tocilizumab : ROACTEMRA®). Ce dépistage devra se faire par une méthode sûre et appropriée, il commence par un interrogatoire puis est suivi par un test dermique à la tuberculine (IDR) ou une

radiographie des poumons. Si on diagnostique une tuberculose active, le traitement ne devra pas être instauré, s'il s'agit d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse doit être mise en route avant l'instauration du traitement par anticorps monoclonal.

4.1.2. Affections de la peau et du tissu sous cutané

Dans tous les traitements par anticorps monoclonaux, il est retrouvé des atteintes de la peau et du tissu sous-cutané, avec évidemment des réactions au site d'injection. Celles-ci sont uniquement dues aux traumatismes causés par l'entrée de la seringue ou du cathéter dans la veine lors de l'injection. Ces réactions englobent douleurs, gonflements, prurits, indurations et ecchymoses.

Mais, ce ne sont pas les seuls problèmes, d'autres atteintes peuvent survenir comme des exanthèmes, des dermatites allergiques, des éruptions cutanées (érythémateuses, maculaires, maculo-papuleuses), des hyperhidroses, un prurit et de l'urticaire. La fréquence de ces atteintes est assez élevée (entre 1/10 et 1/100 des cas, ce qui n'est pas négligeable).

D'autres atteintes beaucoup moins fréquentes (entre 1/100 et 1/1000) peuvent survenir lors de tels traitements, c'est le cas de dermatite allergique, d'éruption cutanée sévère, d'exfoliation cutanée, d'eczéma.

Les ongles peuvent être également touchés avec des atteintes comme des onychoclasie et des affections unguéales (onycholyse).

4.1.3. Troubles généraux

Lors de traitement par anticorps monoclonal, on retrouve beaucoup de troubles généraux à des fréquences relativement hautes. Ainsi, très fréquemment on peut voir survenir de la fièvre, de la fatigue, des frissons ainsi que des douleurs.

Fréquemment, une asthénie, un syndrome pseudo-grippal, une gêne thoracique, des œdèmes et une sensation de soif peuvent apparaître également lors de tels traitements.

A une fréquence moins importante, d'autres troubles généraux plus graves peuvent apparaître comme une inflammation au site d'administration, une extravasation, des paresthésies au site d'injection, des sensations de chaleur, des douleurs et des gonflements au niveau du bras.

A cause d'un de ces troubles en particulier, à savoir la fièvre, on remarque fréquemment sur la même ordonnance que les anticorps monoclonaux, une perfusion de paracétamol (PERFALGAN®) pour éviter une trop forte hyperthermie lors du traitement.

4.1.4. Troubles neurologiques

Le système nerveux n'échappe pas aux effets indésirables des anticorps monoclonaux.

L'oreille interne et le labyrinthe sont souvent mentionnés dans les possibles organes touchés par des effets indésirables. On note souvent l'apparition de vertiges, d'acouphènes, de sensations vertigineuses.

Mais l'oreille n'est pas la seule touchée, on peut retrouver des céphalées, des étourdissements, des convulsions, des somnolences et des syncopes.

4.1.5. Troubles immunologiques

En raison de leur origine (certains sont d'origine murine d'autres sont chimériques), les anticorps monoclonaux peuvent entraîner des désagréments immunitaires. Parmi ceux-ci on retrouve des réactions anaphylactiques et autres réactions allergiques graves, mais celles-ci restent rares.

Ces réactions d'hypersensibilité sont graves mais ne surviennent pas avec tous les anticorps monoclonaux. En fait, plus les anticorps sont d'origine humaine moins ils ont tendance à provoquer ce genre de réactions. Les anticorps murins seront les plus incriminés.

4.1.6. Troubles gastro-intestinaux

Ces effets indésirables sont également présents dans de nombreux traitements par anticorps monoclonaux. Ceux-ci ont une fréquence élevée, côtés très fréquents à peu fréquents (de 1 à 1/1000).

Parmi ceux-ci, on retrouve de fréquentes nausées, vomissements et diarrhées. Des douleurs abdominales et une constipation peuvent se faire ressentir. Tous les effets cités précédemment apparaissent à des fréquences relativement élevées et sont en général inoffensifs et ne justifient en aucun cas l'arrêt du traitement.

D'autres effets, plus graves, mais de fréquence d'apparition plus faible, peuvent apparaître lors d'un traitement par anticorps monoclonal. Il s'agit d'effets comme des iléus et sub-iléus (obstructions), des dyspepsies, des distensions abdominales, des flatulences et météorismes abdominaux, des reflux gastro-œsophagiens et des stomatites.

Moins fréquemment, des hémorragies gastriques peuvent apparaître, ainsi que des obstructions intestinales graves. Des douleurs gingivales peuvent également survenir.

Tous ces troubles sont « monnaie courante » dans tous traitements quels qu'ils soient. Les anticorps monoclonaux, bien que pris par voie injectable, n'échappent pas à la règle. Il est donc fréquent de les voir apparaître et peuvent être très bien traité par des traitements adjuvants.

4.1.7. Troubles hématologiques et du système lymphatique

Les anticorps monoclonaux dont le mécanisme d'action fait intervenir les lignées hématologiques peuvent provoquer ce genre de troubles. Tous les anticorps monoclonaux ne sont donc pas à incriminer, seul les anti-TNF α (certolizumab : CIMZIA®, adalimumab : HUMIRA®...), les anti-IL6 (tocilizumab : ROACTEMRA®), ou encore les anti-EpCAM (catumaxomab : REMOVAB®) ou les anti-CD20 (ofatumumab : ARZERRA®) sont pourvoyeurs de ces problèmes.

Parmi ces troubles, on trouve des déficits en cellules sanguines comme des lymphopénies, anémies, leucopénies, neutropénies et thrombocytopénies ou bien des augmentations de leur nombre comme des leucocytoses, des thrombocytoses et des érythrocytoses.

On peut voir survenir également des pancytopénies, des leucémies, des anomalies morphologiques des globules blancs, des lymphadénopathies, des splénomégalies, des hémolyses, des troubles de la coagulation.

4.1.8. Autres troubles

Les anticorps monoclonaux, de par leurs mécanismes d'action spécifiques, sont à l'origine de nombreux effets indésirables tous différents les uns des autres.

Nous allons détailler ici les autres effets indésirables pouvant survenir lors de traitement spécifiques par anticorps monoclonal.

Le ranibizumab : LUCENTIS®, est administré par voie intravitréenne. Il est donc facile de comprendre que l'œil sera la cible de nombreux effets indésirables. Ainsi on pourra voir survenir des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, des troubles visuels... et environ

une cinquantaine d'autres problèmes oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité.

Les anti-IL6 (ROACTEMRA®) et anti TNF α (HUMIRA®, CIMZIA®) peuvent provoquer eux aussi des troubles oculaires comme des cataractes, des troubles visuels, des inflammations oculaires, des conjonctivites, des glaucomes et des blépharites.

Quelques anticorps provoquent des troubles psychiatriques comme des dépressions, de l'anxiété et de l'insomnie. C'est le cas de l'ustekimumab : STELARA®, du catumaxomab : REMOVAB®, du panitumumab : VECTIBIX®, de l'eculizumab : SOLIRIS® ou de l'adalimumab : HUMIRA®.

D'autres troubles plus rares peuvent apparaître comme :

-des troubles cardiaques (tachycardie, cyanose, palpitations, hypertension) avec des médicaments comme REMOVAB®, HUMIRA®, ARZERRA® ;

-des troubles du métabolisme (hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie) comme avec le VECTIBIX® ou l'HUMIRA® ;

-des troubles rénaux (dysurie, insuffisance rénale, hématurie) avec le SOLIRIS® ou le ROACTEMRA® :

- des troubles respiratoires (dyspnée, toux, bronchospasme, embolie pulmonaire...) avec le VECTIBIX®, le MABTHERA® ou l'ARZERRA® ou encore le XOLAIR®.

Il faut noter que les anticorps monoclonaux utilisés dans le marquage radioactif (sulesomab : LEUKOSCAN®) ne sont pas pourvoyeurs d'effets

indésirables puisqu'ils ne sont utilisés que ponctuellement et uniquement dans un but diagnostique.

4.2. Contre-indications des anticorps monoclonaux

4.2.1. Hypersensibilité

C'est la seule contre-indication qui est commune à tous les anticorps monoclonaux, quel que soit leur mécanisme d'action ou la maladie qu'ils traitent. Il peut s'agir d'une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Il s'agit d'une contre-indication absolue à ne pas prendre à la légère. En effet, en raison des troubles graves que l'hypersensibilité peut entraîner, à savoir des troubles divers allant d'une simple urticaire à un œdème de Quincke, mais aussi en raison des complications que celle-ci peut engendrer (prolongation d'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital), un anticorps monoclonal ne doit pas être administré à un patient allergique ou hypersensible à ce médicament et ce même si le préjudice causé est minime (comme une urticaire) car celui-ci pourrait altérer l'observance du traitement ou altérer le confort du patient.

Il faut quand même préciser que ces hypersensibilités sont plus fréquentes avec des anticorps murins, et le sont de moins en moins avec les anticorps humains.

Quelques anticorps monoclonaux n'ont que cette contre-indication signalée dans leur résumé des caractéristiques du produit, c'est le cas du REMOVAB® (catumaxomab), du XOLAIR® (omalizumab), de l'ERBITUX® (cétuximab), de l'ARZERRA® (ofatumumab) et du SYNAGIS® (palivizumab).

4.2.2. Infections évolutives sévères

Beaucoup d'anticorps monoclonaux sont contre-indiqués avec des infections chroniques évolutives sévères. Il s'agit des anticorps monoclonaux pourvu d'un pouvoir immunosupresseur qui ne ferait qu'aggraver la maladie infectieuse voire mettre en jeu la vie du patient. Parmi ces anticorps monoclonaux, il y a :

- les anti-TNF α (CIMZIA® : certolizumab pégol, HUMIRA® : adalimumab, REMICADE® : infliximab, SIMPONI® : golimumab),
- l'anti IL-12 et IL-23 (STELARA® : ustekimumab),
- l'anti IL-6 (ROACTEMRA® : tocilizumab),
- l'anti IL-1 (ILARIS® : canakimumab),
- l'anti CD20 (MABTHERA® : rituximab),
- l'anti CD52 (MABCAMPATH® : alemtuzumab),
- l'anti C5 du complément (SOLIRIS® : eculizumab),
- l'anti α 4 β 1 des leucocytes (TYSABRI® : natalizumab)

Parmi les maladies infectieuses évolutives contre-indiquées avec les anticorps monoclonaux, on peut citer la tuberculose, le VIH, les hépatites virales, mais aussi les infections à *Neisseria meningitidis*.

C'est à cause du risque encouru par un tel traitement immunosupresseur qu'une recherche d'infection doit être effectuée avant la mise en place d'un traitement par anticorps monoclonal. La plus connue de ces recherches reste la recherche de la tuberculose, par IDR (intradermoréaction) ou radiographie des poumons, avant la mise en route d'un traitement par anticorps monoclonal anti-TNF α .

4.2.3. Grossesse et allaitement

On sait depuis longtemps que les immunoglobulines passent la barrière placentaire et peuvent également passer dans le lait maternel. Les anticorps monoclonaux ne dérogent pas à la règle. Il n'y a, bien sûr, aucune étude réalisée sur le pouvoir tératogène ou foetotoxique des anticorps monoclonaux, ainsi ils ne sont pas tous formellement contre-indiqués. Seul quelques-uns le sont, parmi eux on trouve le ZEVALIN® (ibritumomab), le SIMULECT® (basiliximab), le ZENAPAX® (daclizumab), le LEUKOSCAN® (sulesomab), le SCINTIMUN® : besilesomab), l'AVASTIN® (bevacizumab), le MABCAMPATH® (alemtuzumab), et l'ORTHOCLONE® (muromomab). Les anticorps monoclonaux précédemment cités sont contre-indiqués car on les soupçonne fortement de pouvoir entraîner des troubles chez le fœtus. Les anticorps couplés à des marqueurs radioactifs (LEUKOSCAN®, ZEVALIN® et SCINTIMUN) sont contre-indiqués à cause des radiations pouvant irradier le fœtus.

Les autres anticorps monoclonaux ne mentionnent pas une contre-indication avec la grossesse ou l'allaitement, cependant, en l'absence de données formelles et d'études animales il est conseillé de ne pas mettre en route un traitement par anticorps monoclonal chez une femme enceinte ou allaitante.

4.2.4. Insuffisance cardiaque de stade III et IV

Cette contre-indication ne concerne que les anti-TNF α (SIMPONI®, CIMZIA®, HUMIRA® et le REMICADE®), ainsi que l'anti CD20 (MABTHERA® : rituximab) et l'anti CD3 des lymphocytes T (ORTHOCLONE OKT3® : muromomab).

Ces différentes molécules peuvent entraîner une décompensation cardiaque. Ainsi chez les patients ayant déjà une décompensation cardiaque sévère, ces anticorps monoclonaux seront donc contre-indiqués.

4.2.5. Autres contre-indications

Les autres contre-indications des anticorps monoclonaux ne concernent que certaines molécules. Elles s'expliquent par le mécanisme d'action spécifique de certains anticorps ou par leur administration particulière.

Ainsi, le LUCENTIS® (ranibizumab) qui s'utilise par voie intravitréenne, sera contre-indiqué avec des infections ou inflammations intraoculaire ou périoculaires actives et sévères.

Le TYSABRI® (natalizumab), utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, sera contre-indiqué avec les leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), avec les cancers, chez les enfants de moins de 18 ans et également en association avec l'interféron bêta (BETAFERON®) ou l'acétate de glatiramère (COPAXONE®) qui sont d'autres traitements de la sclérose en plaques.

Le REOPRO® (abciximab), utilisé en complément des héparines dans la prévention des troubles ischémiques, sera contre-indiqué avec tout problème de saignement (hémorragies internes, chirurgie, anomalie de la coagulation...) à cause de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'AVASTIN® (bevacizumab) et le MABCAMPATH® (alemtuzumab) seront contre-indiqués avec des tumeurs malignes évolutives (notamment du SNC pour ce qui concerne l'AVASTIN®). On pourrait voir survenir une aggravation de ces cancers avec une issue qui pourrait être fatale pour la personne traitée.

Le PROLIA® (denosumab), utilisé dans le traitement de l'ostéoporose, est contre-indiqué avec les hypocalcémies. En effet, cet anticorps monoclonal peut entraîner lui-même une hypocalcémie pouvant aggraver une hypocalcémie déjà existante. Avant toute mise en place d'un tel traitement, les hypocalcémies devront être corrigées par supplémentation en calcium et vitamine D3. Il faudra également surveiller les personnes ayant une insuffisance rénale ou dialysées, ayant un risque plus élevé d'hypocalcémie.

Le VECTIBIX® (panitumumab) est contre-indiqué avec les pneumopathies interstitielles ou fibroses pulmonaire. Le panitumumab est un inhibiteur de l'EGFR (epidermal growth factor receptor) or cette classe médicamenteuse peut entraîner des pneumopathies interstitielles. Pour éviter d'aggraver ce genre de pathologies, le VECTIBIX® est à proscrire chez les patients atteints de ces pathologies.

Enfin, l'HERCEPTIN® (trastuzumab) est contre-indiqué avec les dyspnées de repos sévères. En effet, cet anticorps peut entraîner des désordres pulmonaires proches de ceux rencontrés avec le VECTIBIX® (il s'agit également d'un inhibiteur de facteur épidermique humain). Ainsi les personnes étant en insuffisance pulmonaire ou oxygéo-dépendants ne devront pas utiliser ce traitement.

4.3. Interactions médicamenteuses

Les anticorps monoclonaux n'ont que très peu d'interactions médicamenteuses, ce qui rend leur utilisation plus facile. Ils n'auront presque pas d'interactions métaboliques avec d'autres molécules puisque les anticorps monoclonaux n'interfèrent pas avec les systèmes de métabolisation. Il y a tout de même quelques exceptions, le ROACTEMRA® (tocilizumab) et l'ILARIS (canakimumab) interfèrent avec les substrats du cytochrome P450 (atorvastatine, inhibiteur

calcique, théophylline, warfarine, BZD, ciclosporine...). Un ajustement de la posologie de ces médicaments substrats sera nécessaire en pratiquant une hausse de la dose. Le XOLAIR® (omalizumab) interagit avec les antihelminthiques et autres parasites et peut baisser leur efficacité.

Il existe également quelques autres interactions médicamenteuses déconseillées malgré le manque d'étude sur le sujet.

Les anti-TNF α (SIMPONI®, CIMZIA®, REMICADE®...) interagissent entre eux et avec l'anakinra (KINERET®), l'abatacept (ORENCIA®), l'anti-IL1 (ILARIS®) et l'anti-IL6 (ROACTEMRA®). Ceci peut entraîner une baisse de l'immunité et la survenue d'infections graves. De même, il ne faut pas administrer des vaccins vivants atténués aux personnes traitées par ces molécules sous peine de voir une réactivation de ceux-ci : c'est le cas aussi avec l'ARZERRA® (ofatumumab).

Le REOPRO® interagit avec les héparines et peut augmenter le risque de saignement.

L'ORTHOCLONE OKT3® interagit avec les autres immunosuppresseurs (ciclosporine, corticoïdes, azathioprine) ce qui peut augmenter les effets neuropsychologiques, infectieux, néphrotoxiques et thrombotiques. Il interfère également avec l'indométacine (INDOCID®) pouvant entraîner la survenue d'encéphalopathies.

Le SCINTIMUN® : bésilésomab ne doit pas être utilisé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'inflammation (corticoïdes, antibiotiques...) puisque ceux-ci peuvent fausser le diagnostic.

Enfin, le TYSABRI® (natalizumab) interagit et se voit contre-indiqué avec d'autres traitements de la SEP comme l'interféron bêta (BETAFERON®) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE®).

Les autres anticorps monoclonaux, par absence d'études et par manque de recul par rapport aux retours d'utilisation des patients, ne possède pas d'interactions médicamenteuses avec d'autres molécules. Il faut tout de même émettre une certaine réserve, en effet les anticorps monoclonaux sont des molécules récentes : nous manquons donc de données notamment de pharmacovigilance. Il n'est donc pas impossible que dans plusieurs années d'autres interactions et contre-indications soient détectées.

4.4. Grossesse et allaitement

En raison des problèmes de tératogénicité, de foetotoxicité ou d'imprégnation du nourrisson, il est nécessaire de savoir, dans la mesure du possible, comment réagissent les anticorps monoclonaux sur l'embryon, le fœtus ou le nourrisson.

Bien évidemment, aucune étude n'a été réalisée sur le sujet. Ce manque d'étude s'explique par le manque d'éthique qu'entraîne ce genre d'études. En effet, dans certains cas, les études cliniques de médicaments sur une personne sont difficiles à comprendre compte tenu du risque qu'encourt le patient et du manque d'information. Pour autant ces études cliniques sont nécessaires pour envisager de connaître le mieux possible les médicaments. Les études sur la femme enceinte sont interdites puisqu'elles sont susceptibles de faire courir des risques à une personne avant même sa naissance, ce qui éthiquement n'est pas acceptable.

Etant donné qu'aucune étude n'a été réalisée et que l'on ne possède que peu de recul sur ces traitements, en raison de leur mise sur le marché récente, on ne peut émettre que des hypothèses et des soupçons sur ces traitements. Ainsi plusieurs anticorps monoclonaux seront contre-indiqués avec la grossesse et l'allaitement, c'est le cas du

SIMULECT®, du ZENAPAX®, de l'ORTHOCLONE OKT3®, du MABCAMPATH®, du SCINTIMUN® et du LEUKOSCAN®. Les autres ne mentionnent pas dans leur RCP une quelconque contre-indication, en revanche, il est stipulé qu'en absence d'études il est recommandé de ne pas utiliser ces médicaments lors d'une grossesse ou d'un allaitement, sauf en cas de force majeur. Il sera donc conseillé aux femmes en âge de procréer de prendre une contraception efficace, et aux femmes allaitantes d'arrêter d'allaiter.

<u>Type d'effet indésirable</u>	<u>Précision de l'effet indésirable</u>
Infections et infestations	Tuberculose, pneumocystose, infections virales....
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions au site d'injection, douleur, prurit...
Troubles généraux	Asthénie, syndrome pseudo-grippal, sensation de chaleur...
Troubles neurologiques	Céphalées, étourdissements, convulsions, somnolence, vertiges, acouphènes...
Troubles immunologiques	Réactions anaphylactiques et autres réactions allergiques graves
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, constipation, obstructions, dyspepsie, distension abdominale, flatulences, hémorragies gastriques ...

<p>Troubles hématologiques et lymphatiques</p>	<p>Lymphopénie, anémie, leucopénie, neutropénies et thrombocytopénie leucocytose, thrombocytose, erythrocytose pancytopénie, leucémies...</p>
<p>Autres <i>(propres à certains anticorps monoclonaux)</i></p>	<p>Troubles psychiatriques, dépression, anxiété, insomnie, troubles cardiaques, troubles du métabolisme... affections oculaires pour le ranibizumab s'injectant dans le vitrée.</p>

Tableau 6 : récapitulatif des effets indésirables des anticorps monoclonaux

5. Cout des anticorps monoclonaux disponibles en officine

En règle générale, les anticorps monoclonaux sont des médicaments coûteux. Ils sont pris en charge par la sécurité sociale ce qui fait que les patients traités ne se rendent pas forcément compte du prix de leur traitement. Heureusement les vignettes sont là pour rappeler aux patients le coût de leur traitement et ainsi éviter le gaspillage en respectant les conditions de conservations.

Le LUCENTIS® : ranibizumab est facturé 1 093.71 euros le flacon de 2,3 gramme de ranibizumab. La posologie usuelle est de 0,5 mg par mois et le reste du produit inutilisé doit être jeté. Le traitement revient donc à

1 093.71 par mois, pris en charge à 100% par la sécurité sociale pour la DMLA néovasculaire mais non remboursé pour la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.

L'HUMIRA® (adalimumab) est facturé 1 025.92 euros pour 2 seringues ou 2 stylos pré-remplis de 40 mg d'adalimumab. Sachant que la posologie est de 40 mg d'adalimumab toute les deux semaines soit un cout **par mois de 1 025.92 euros**. Dans la maladie de Crohn le montant peut être supérieur car la mise en route du traitement peut se faire par 160 mg par jour à la semaine 0, suivi de 80 mg à la semaine 2 pour ensuite continuer à 40 mg toute les deux semaines. Cet anticorps monoclonal est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

Le XOLAIR® (omalizumab) est facturée 224.23 euros la seringue à 75 mg ou 430.99 euros la seringue à 150 mg. Sachant que la posologie du XOLAIR® est comprise entre 75 mg et 600 mg toutes les deux semaines ce qui fait un cout compris entre **448.46 et 3 447.92 euros par mois**. Cet anticorps monoclonal est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

Le STELARA® (ustekimumab) est facturé 3 218.72 euros la boite de une seringue préremplie à 45 mg. La posologie est d'une injection à 45 mg en dose initiale suivi d'une autre injection 1 mois plus tard puis enfin une injection à 45 mg tous les trois mois. Le coût sera donc de **3 218.72 euros par mois pendant les deux premiers mois puis environ 1 072 euros les mois suivants**. Attention, pour les patients pesant plus de 100 kg, la dose peut être de 90 mg au lieu de 45 mg, soit un coût de traitement doublé. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

Le PROLIA® n'est pas remboursé actuellement par la sécurité sociale, son prix peut donc varier selon les officines.

Le CIMZIA® est facturé 852.52 euros les deux seringues à 200 mg. La posologie étant de 200 mg toutes les deux semaines, le coût est de

852.52 euros par mois. Le remboursement est de 65% par la sécurité sociale.

L'ILARIS® est facturé 11 930,94 euros l'injection de 150 mg ! La posologie est d'une injection toutes les 8 semaines soit une facture de

5 965,47 euros par mois !

6. Exemple de la pratique professionnelle d'un pharmacien à l'aide d'un dossier patient

6.1. Description du patient

Il s'agit d'une femme, née le 1^{er} janvier 1967, résidant dans le département de l'Indre (36), à Déols près de Châteauroux.

Cette personne souffre depuis plusieurs années d'une maladie inflammatoire chronique invalidante : la polyarthrite rhumatoïde.

6.2. Découverte de la maladie et premier traitement

Sa polyarthrite a été découverte en 1989, alors qu'elle n'était âgée que de 22 ans, ce qui est relativement jeune. A cette époque les traitements anti-TNF α ou les anti-interleukines n'existaient pas, elle a donc été traitée par du méthotrexate (NOVATREX®) qu'elle prend encore aujourd'hui, accompagné de SPECIAFOLDINE® (acide folique) pour réduire la toxicité hématologique du méthotrexate. On peut imaginer que les médecins, pour la soulager, lui prescrivait des antalgiques anti-

inflammatoires : LAMALINE® (paracétamol + opium + caféine) à visée antalgique et BIPROFENID® (kétoprofène) un AINS.

6.3. Evolution

Dans les années 1990, on a vu l'essor de ce que l'on appelle les « biothérapies », les thérapies comprenant les anticorps monoclonaux, les anti-TNF, etc. Cette patiente, qui est atteinte d'une maladie chronique grave, dont les symptômes ne stoppaient pas sous son ancien traitement, a été mise sous ENBREL (étanercept) en 2007. L'ENBREL est un anti-TNF α , récepteur soluble, utilisé pour traiter les différentes pathologies inflammatoires chroniques. Un tel traitement se prend à une dose de 25 μ g deux fois par semaine. Il faut dire que l'arrivée d'un tel traitement sur le marché a été une aubaine pour les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. En effet, pour la première fois on disposait enfin de traitements qui amélioreraient considérablement la qualité de vie des malades.

L'ENBREL® étant disponible à l'officine, le pharmacien officinal se doit donc de donner ses conseils pour le bon déroulement du traitement. Cela commence par les conseils de conservation du produit : celui-ci se conserve entre +2°C et +8°C. Le pharmacien doit donc donner le médicament dans un poche isotherme et dire au patient que, dès qu'il est arrivé chez lui, il mette le produit au réfrigérateur et surtout pas au congélateur, et il doit y rester jusqu'à son utilisation (par une infirmière diplômée d'état ou un médecin).

Le deuxième conseil à donner concerne le produit, en effet le pharmacien doit dire au patient que son traitement n'est pas anodin et que s'il voit survenir quoi que soit en termes d'effets indésirables : réaction cutanée, érythème, douleur, etc., il doit le signaler rapidement à son médecin ou à son pharmacien.

Il faut espérer que cette patiente ait pu bénéficier de tels conseils, puisque c'est le cœur du métier de pharmacien que de conseiller ses patients.

6.4. Arrêt de l'ENBREL®

En 2009, soit deux ans après le début de son traitement par ENBREL®, cette patiente a été obligée d'arrêter son traitement à la suite de la survenue d'une neutropénie sévère, qui a récidivé lors d'une réintroduction d'ENBREL®.

Il s'agit d'un effet indésirable très grave, pouvant mettre en danger la vie de la patiente. Mais il s'agit d'un effet indésirable connu. En effet, l'ENBREL® est un anti-TNF α donc un immunosuppresseur. Il peut donc agir sur la lignée blanche sanguine.

Cet effet, décelé à temps a conduit à l'arrêt du traitement par ENBREL®. Celui-ci a dû, faut-il l'espérer, être suivi par une déclaration de pharmacovigilance (cf. figure 17). Une telle déclaration est obligatoire pour tout médecin, pharmacien et permet de faire avancer les connaissances du médicament dans l'unique but de connaître le médicament parfaitement et d'en maîtriser ainsi les effets.

PHARMACOVIGILANCE - LIMOGES

Service de Pharmacologie et Toxicologie –
Pharmacovigilance
Hôpital Dupuytren - CHU
2, avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tél : 05 55 05 67 43 / Fax : 05 55 05 62 98

n° interne L | M | 1 | 0 | 0 | 0 | . | . | . | .

n° AFSSaPS L | M | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | . | . | . | .

OBSERVATION relevée par : BARDET Clément

Date de rédaction : 13 octobre 2010

Informations recueillies par : visite lettre téléphone mail fax

MÉDICAMENTS	RÉACTION	TYPE
ENBREL	neutropénie	<input checked="" type="checkbox"/> Effet indésirable
		<input type="checkbox"/> Interaction
		<input type="checkbox"/> Pharmacodépendance
		<input type="checkbox"/> Grossesse
		<input type="checkbox"/> Allaitement
		<input type="checkbox"/> MDS
		<input type="checkbox"/> ATU n°
		<input type="checkbox"/> Autre

COMMENTAIRES

n° DR : 10

n° cas lié(s) :

Modification(s), mise(s) à jour :

GRAVITÉ de l'EFFET INDÉSIRABLE

Non grave Grave

- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
 - Invalidité ou incapacité importante ou durable
 - Mise en jeu du pronostic vital
 - Anomalie congénitale
 - Décès
 - Autre :
- } **Grave**

ÉVOLUTION de l'EFFET INDÉSIRABLE

- Inconnue
- Guérison en cours
- Guérison sans séquelle
- Guérison avec séquelle
- Sujet non encore rétabli
- Effet ayant pu entraîner le décès
- Décès sans rapport avec l'effet
- Décès dû à l'effet

PHV E2 PHV 001 B Feuille d'observation

Figure 17 : déclaration d'effets indésirables du centre de pharmacovigilance de Limoges

6.5. Alternative à l'ENBREL®

Après cet événement dramatique, il a fallu revoir entièrement le traitement de cette patiente.

Les médecins ont donc choisi dans un premier temps de mettre en place une corticothérapie à 20 mg par jour, associée à un traitement de fond par méthotrexate, sans oublier un anti-inflammatoire non stéroïdien : le BIPROFENID®. Il faut bien le préciser, ces traitements sont efficaces mais beaucoup moins qu'ENBREL®.

La patiente conservera ce traitement jusqu'en février 2011. C'est à ce moment que le rhumatologue en charge de son suivi a décidé de mettre cette patiente sous HUMIRA® (adalimumab), un autre anti-TNF α , anticorps monoclonal disponible à l'officine. Malheureusement, huit mois plus tard, le rhumatologue a arrêté son traitement par HUMIRA® puisque la polyarthrite de la patiente était encore active. En d'autres termes l'HUMIRA® était inefficace chez cette patiente.

6.6. Bilan de ces premiers traitements

L'expérience de cette patiente montre bien la difficulté de la mise en place d'un traitement au long cours pour une polyarthrite rhumatoïde. En effet, en théorie un tel traitement paraît simple, il s'agit d'un médicament le plus souvent injectable relativement efficace contre les poussées de la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, il ne faut pas oublier le facteur personnel du patient. En effet, cette patiente développe une neutropénie, ce qui n'est pas anodin, suite à son traitement par ENBREL®, puis voit son traitement par HUMIRA® être un échec.

Il est donc important de trouver le bon traitement convenant le mieux aux patients. Il est donc important que le médecin travaille avec son patient pour traiter au mieux celui-ci, mais aussi que le patient ait un retour sur

son utilisation du médicament pour en déceler les éventuels soucis. Enfin, le pharmacien doit également être présent pour accompagner le patient dans ces traitements. Dans le cas présent, cette patiente a eu comme traitement deux médicaments disponibles à l'officine (ENBREL® et HUMIRA®). Le pharmacien qui lui a délivré ces médicaments devait accompagner ce geste de conseils sur la conservation, l'utilisation, les risques mais aussi les avantages d'un tel traitement tout en dédramatisant la situation.

6.7. Quel avenir pour cette patiente ?

Cette patiente s'est vu introduire dernièrement un nouveau traitement pour sa polyarthrite rhumatoïde. Les médecins ont d'abord pensé au ROACTEMRA® (tocilizumab, un anti-IL6), mais ont abandonné cette idée à cause de la possible survenue d'une autre neutropénie. Ils préfèrent donc mettre en place un traitement par MABTHERA® (rituximab, un anti CD20) moins risqué sur le plan des neutropénies.

Il convient maintenant d'observer ce qui va se passer lors de son traitement, pour éviter la survenue d'un nouvel effet indésirable, et pour s'assurer du bon déroulement du traitement.

6.8. Conclusion sur ce cas clinique

Ce cas montre toute la difficulté de la mise en place d'un traitement par un anticorps monoclonal. C'est un problème auquel sont confrontés tous les professionnels de santé suivant ou participant aux soins des personnes traitées par une « biothérapie ». Un tel traitement paraît facile sur en théorie : on prescrit une molécule au patient et on regarde ce qui se passe. Mais il en est rien en vérité, dans un premier temps, les médecins prescripteurs se concertent entre eux pour discuter de la mise en place d'un tel traitement (à titre d'exemple, dans le service de

rhumatologie du CHU de Limoges, une réunion du CTRL se tient pour mettre en place une biothérapie antirhumatismale). Ensuite, il faut veiller à la bonne mise en place du traitement et au bon déroulement de celui-ci. Le problème majeur de ces traitements reste le patient : on ne sait jamais, en effet, comment celui-ci va répondre au traitement. Peut-être qu'il ne répondra pas (comme cette patiente avec l'HUMIRA®), peut être que sa réponse sera excessive et on verra survenir des effets indésirables.

Un tel traitement n'est donc pas facile à mettre en place et il ne faut pas prendre ces traitements à la légère. Les professionnels de santé sont là pour veiller au bon déroulement de ces traitements.

Conclusion

Les anticorps monoclonaux sont, sans aucun doute, les médicaments les plus spécifiques dont nous disposons actuellement sur le marché. Il faut désormais compter sur eux dans la prise en charge thérapeutique moderne d'affections graves. Mais, comme il est précisé en introduction, les anticorps monoclonaux sont loin d'être la panacée, compte tenu de leurs multiples effets indésirables souvent graves qu'ils peuvent engendrer. Des progrès restent à faire dans différents domaines (biochimie, immunologie, génétique...) pour mettre au point des médicaments à la fois spécifiques et dénués le plus possible d'effets indésirables graves.

Toutefois, les anticorps monoclonaux constituent une avancée thérapeutique majeure dans la médecine humaine. Grâce à eux, il devient aujourd'hui possible de traiter des maladies que l'on ne soignait pas ou très mal auparavant. Mais ils ont surtout permis à des patients de retrouver une vie quasi-normale. Certains patients se disent même heureux depuis leur mise sous anticorps monoclonal car leur maladie a fortement régressé.

Les anticorps monoclonaux peuvent se résumer à un contraste : celui entre le bien-être et la santé du patient et celui des effets indésirables graves qu'ils peuvent engendrer. C'est donc aux professionnels de santé de veiller à ce que le patient, grâce à un choix pertinent du produit et grâce à un suivi rigoureux, puisse retirer le meilleur profit de son traitement.

Annexes

Les anticorps monoclonaux

1

FORMATION DESTINÉE AUX PHARMACIENS
D'OFFICINE

Introduction

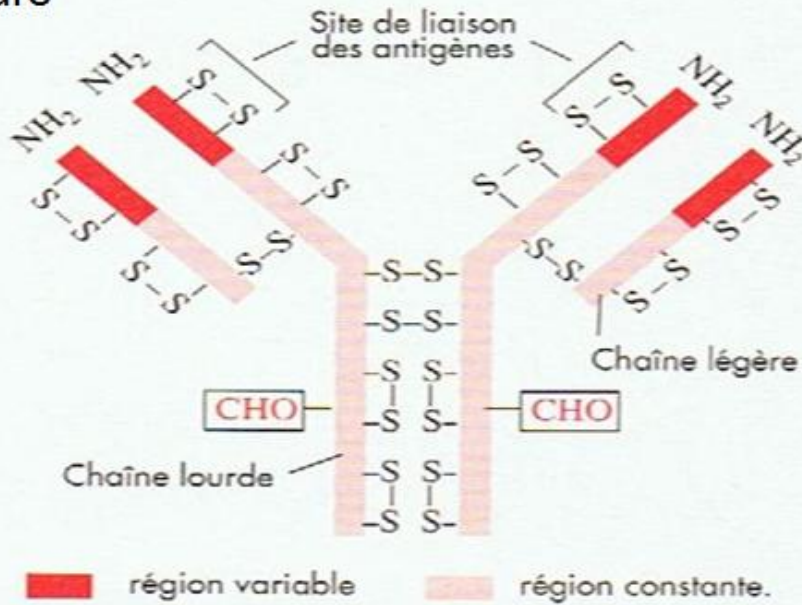
2

- Les anticorps monoclonaux = molécules hautement spécifiques
- Utilisés dans différentes pathologies
- non dénués d'effets indésirables

1. Généralités sur les anticorps

3

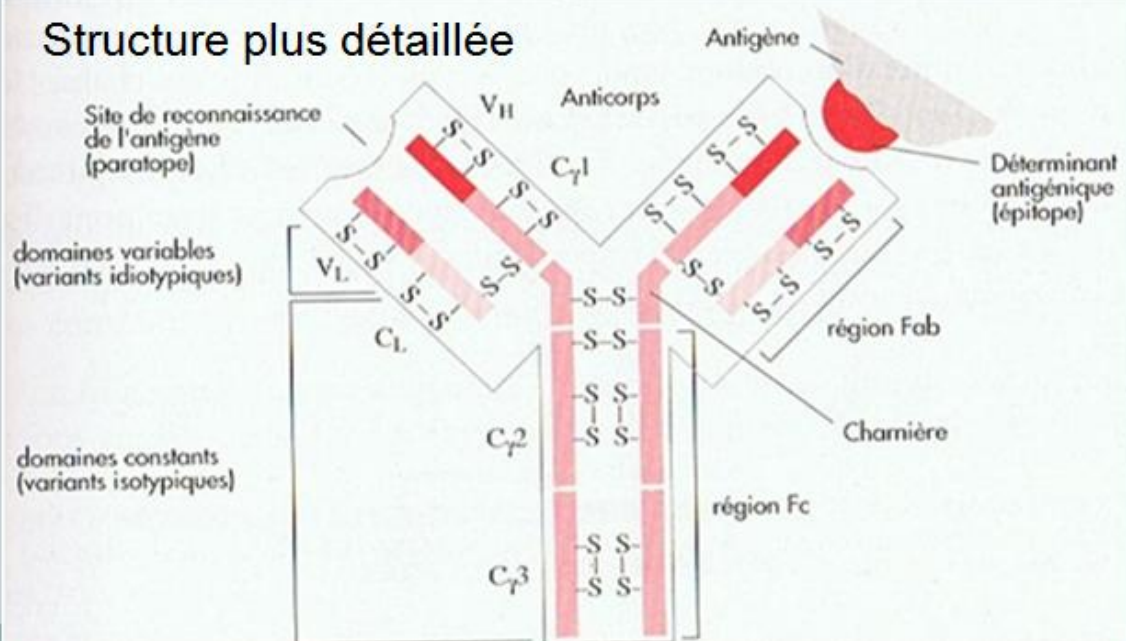
Structure



1. Généralités sur les anticorps

4

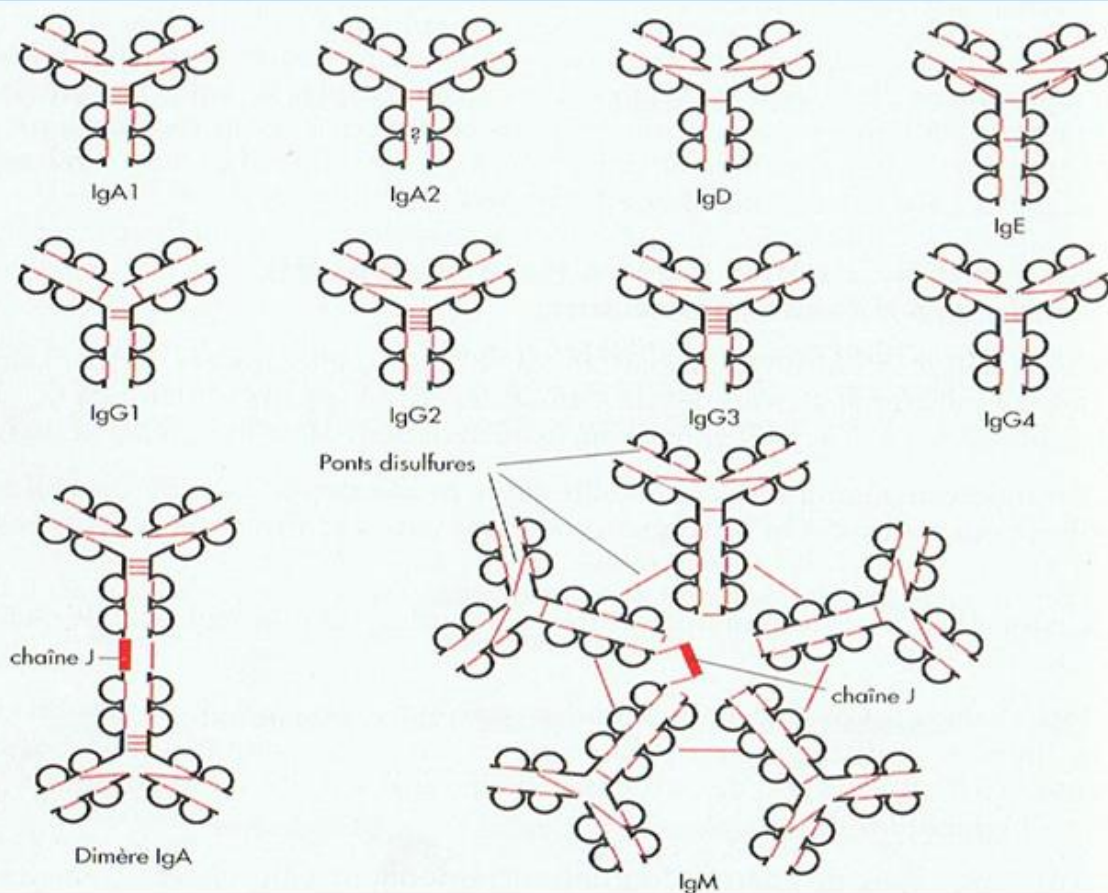
Structure plus détaillée



1. Généralités sur les anticorps

5

- Différentes classes d'anticorps :
 - cinq classes d'anticorps : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM
 - 5 chaînes lourdes : α , δ , ϵ , γ , μ
 - Quelques fois classés en sous classes :
 - 4 sous classes pour les IgG (1,2,3,4)
 - 3 sous classes pour IgA (1,2 et dimériques)



1. Généralités sur les anticorps

7

- Leur rôle :
 - IgM : apparaissent en premier
 - IgG : apparaissent en deuxième
 - IgA : trouvées dans les sécrétions
 - IgD : mal connues
 - IgE : protègent de certaines parasites, interviennent dans les mécanismes d'allergie

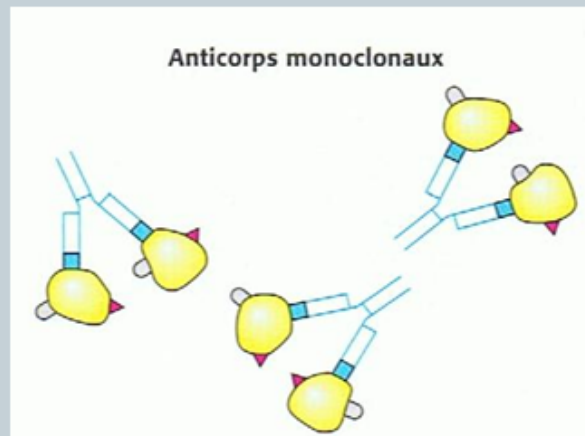
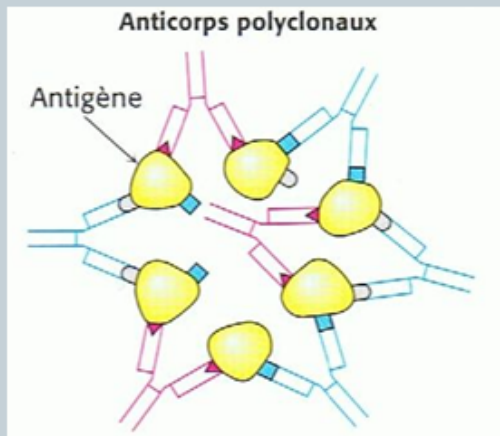
1. Généralités sur les anticorps

8

- 2 types d'anticorps : les polyclonaux et les monoclonaux
 - Polyclonaux : mélange hétérogène d'anticorps chacun spécifique de l'un des divers épitopes d'un antigène
 - Monoclonaux : tous identiques, produits par des clones de cellules productrices d'anticorps, ils reconnaissent un épitope spécifique

1. Généralités sur les anticorps

9



1. Généralités sur les anticorps

10

- Leur nomenclature :

Préfixe de fantaisie-cible-origine-mab

- Le suffixe « **mab** »

Ce suffixe signifie Monoclonal AntiBodies

1. Généralités sur les anticorps

11

- Leur nomenclature (suite)

- La **source ou origine** : animal servant à la fabrication

Syllabe	Source
-o-	Souris
-u-	Humain
-xi-	Chimérique
- <u>zu</u> -	Humanisé
- <u>axo</u> -	Hybride rat/souris

1. Généralités sur les anticorps

12

- Leur nomenclature (suite)

- La **cible** : la ou agit le médicament

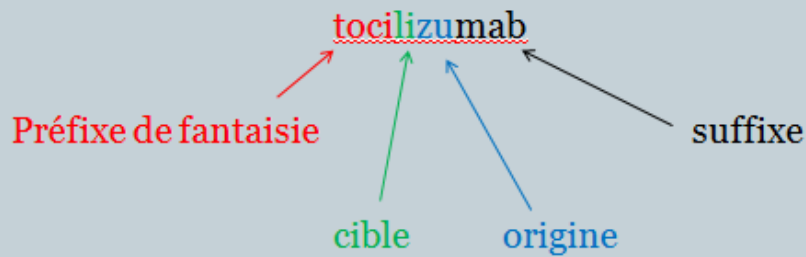
Syllabe	Cible
-tu-	Tumeur
-li-	Système immunitaire
-ci-	Système cardiovasculaire
- <u>ki</u> -	Interleukine
-vi-	Virus
- <u>anibi</u> -	Angiogénèse
-nos-	os
- <u>les</u> -	<u>lesions</u>

1. Généralités sur les anticorps

13

- Leur nomenclature (suite)

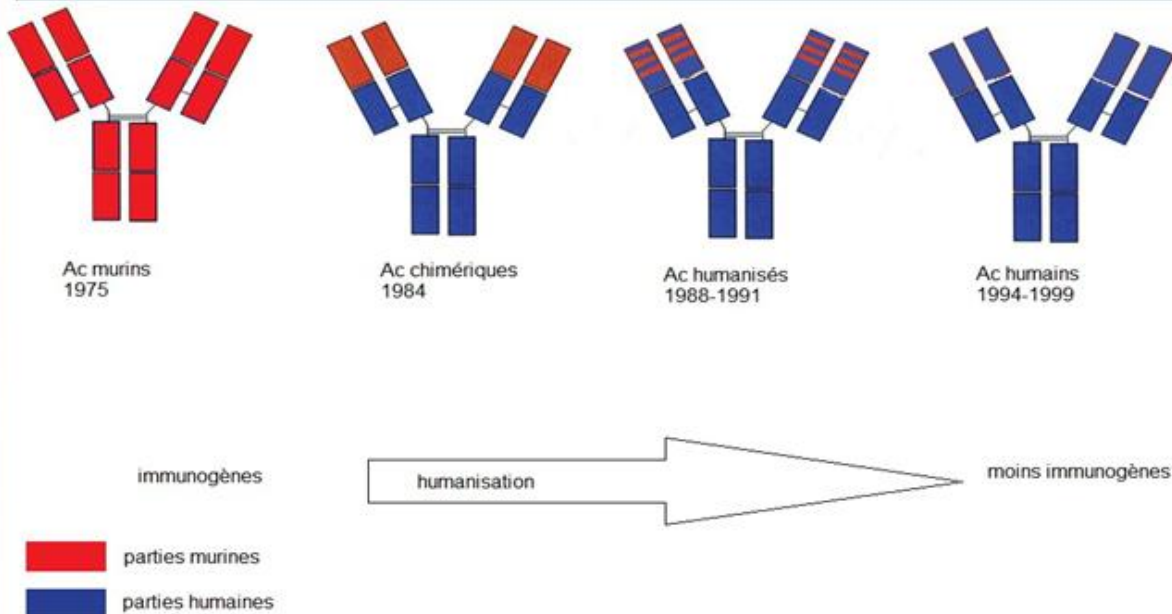
- Un exemple :



1. Généralités sur les anticorps

14

- Leur obtention



1. Généralités sur les anticorps

15

- Leur obtention (suite)
 - Les anticorps murins sont obtenus à partir de souris en fusionnant des lymphocytes avec des cellules de myélomes puis en utilisant un cryoculteur. Suffixe -omab
 - Les anticorps chimériques sont issus d'un clonage des parties variables de l'anticorps ainsi il ont deux origines : les parties variables sont murines, les parties constantes sont humaines. Suffixe -ximab
 - Les anticorps humanisés sont des anticorps humains sur lesquels on a gréffé les parties hypervariables d'origine murine. Suffixe -zumab
 - Les anticorps humains proviennent de souris génétiquement modifiées dont l'ADN code pour des anticorps humains. Suffixe -umab

2. Classification et indications des -mab officinaux

16

- Les anticorps monoclonaux murins : -omab
- Aucun à l'officine

On y trouve :

- le beslesomab : SCINTIMUN®
- l'ibritumomab tuixetan : ZEVALIN®, tous les deux utilisés en médecine nucléaire

les : comme lésion

tu : comme tumeur

2. Classification et indications des –mab officinaux

17

- Les anticorps monoclonaux hybrides rat/souris :
- axomab
- Aucun à l'officine

tu : comme tumeur

Le seul représentant : cattumaxomab REMOVAB®
utilisé pour traiter certains carcinomes

2. Classification et indications des –mab officinaux

18

- Les anticorps monoclonaux chimériques : - ximab
- aucun à l'officine

ci : système cardiovasculaire

Les plus connus sont :

- Le REOPRO® abciximab pour traiter les complications ischémiques post-angioplasties
- Le REMICADE® liinfiximab pour traiter la PR
- Le MABTHERA® rittuximab pour traiter certaines leucémies et la PR

li : système immunitaire

tu : tumeur

PR = polyarthrite rhumatoïde

2. Classification et indications des -mab officinaux

19

- Les anticorps monoclonaux humanisés : -zumab

À l'officine on retrouve :

- Le CIMZIA® 200 mg certolizumab pegol pour traiter la PR, il s'agit d'un anti TNF alpha
- Le XOLAIR® 75 ou 150 mg omalizumab pour traiter l'asthme due aux IgE en complément d'autre traitement.
- Le LUCENTIS 2,3g ranibizumab pour traiter la DMLA et l'OMD

li : système immunitaire

Anibi : angiogénèse

PR : polyarthrite rhumatoïde
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
OMD : œdème maculaire diabétique

2. Classification et indications des -mab officinaux

20

- Les anticorps monoclonaux humanisés (suite)

Parmi ceux disponibles à l'hôpital on peut citer :

- Le SYNAGIS® palivizumab pour prévenir les infections au VRS chez certains nourrissons
- Le TYSABRI® natalizumab pour traiter la SEP

vi : virus

li : système immunitaire

VRS : virus syncytial respiratoire
SEP : sclérose en plaques

2. Classification et indications des -mab officinaux

21

- Les anticorps monoclonaux humains : -mumab on trouve à l'officine :

li : système immunitaire

- l'HUMIRA® 40 mg adallimumab, un anti TNF alpha pour traiter la PR et d'autres maladies auto-immunes
- L'ILARIS® 150 mg canakimumab pour traiter des maladies auto-inflammatoires dues au CAPS : cryopyrine

ki : interleukine

2. Classification et indications des -mab officinaux

22

- Les anticorps monoclonaux humains : -mumab on trouve à l'officine : (suite)

Os : système osseux

- Le PROLIA® 60 mg denoOssumab pour traiter l'ostéoporose
- Le STELARA® 45 mg ustekimumab pour traiter le psoriasis

ki : interleukine

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

23

- LUCENTIS® ranibizumab et DMLA

- Qu'est ce que la DMLA

Longtemps considéré comme le simple vieillissement rétinien, la DMLA est bien plus complexe.

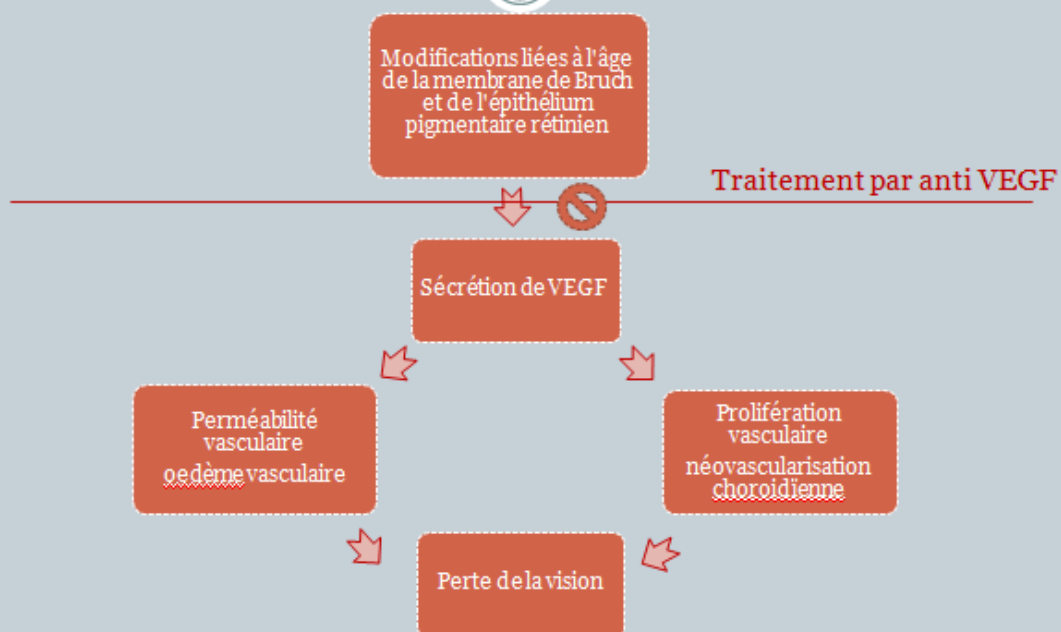
Plusieurs gènes et facteurs environnementaux interviennent => néovascularisation de la rétine avec intervention du VEGF (vascular endothelial growth factor)

- Mécanisme d'action du LUCENTIS

Le LUCENTIS® est un anti VEGF

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

24



3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

25

- HUMIRA® adalimumab et maladies auto-immunes

- Les maladies auto-immunes?

Plusieurs maladies auto-immunes :

- polyarthrite rhumatoïde
- maladie de Crohn
- spondylarthrite ankylosante
- rhumatisme psoriasique
- psoriasis
- arthrites juvéniles

Il y a un déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. Ces dernières (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 et IFN γ) prenant le pas sur les autres.

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

26

- Mécanisme d'action de l'HUMIRA

HUMIRA® adalimumab est un anti-TNF α

HUMIRA=>inhibition du TNF α => plus d'inflammation

L'autre anti TNF α disponible à l'officine est l'ENBREL®
etanercept mais ce n'est pas un anticorps mais une protéine soluble

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

27

- XOLAIR® omalizumab et asthme

- L'asthme?

Asthme = inflammation chronique provoquant une hyperactivité bronchique.

Les symptômes : toux, sifflements expiratoires, oppression thoracique, essoufflements et obstruction bronchique

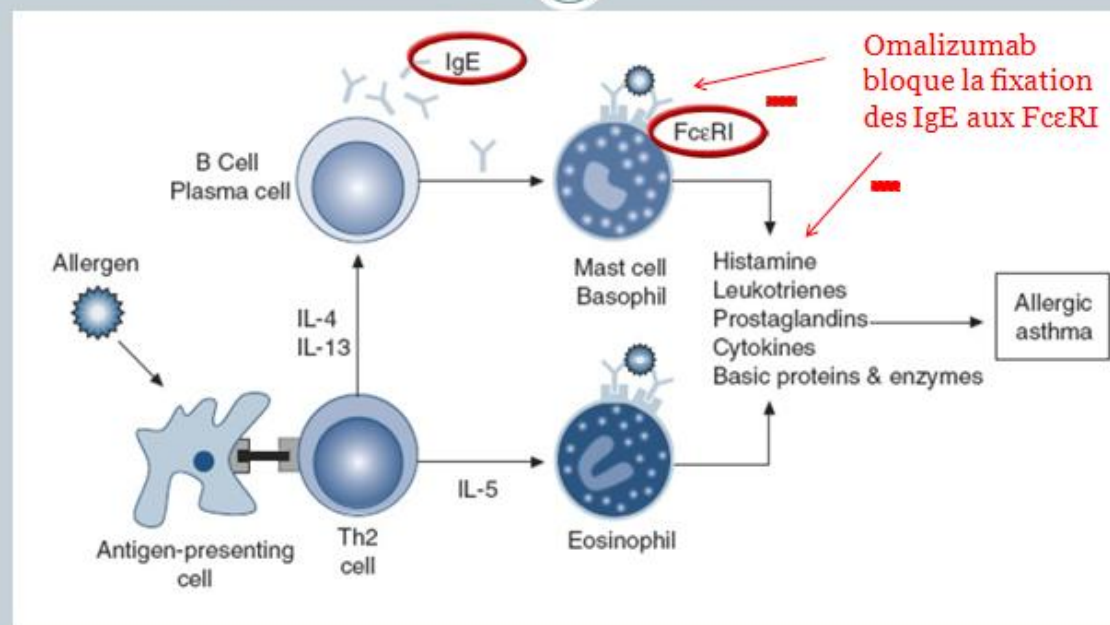
L'asthme concernée ici est l'asthme allergique avec surproduction d'IgE (50% des asthmes, l'autre étant l'asthme intrinsèque)

- Mécanisme d'action du XOLAIR®

XOLAIR® est un anti IgE

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

28



3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

29

- **STELARA® ustekimumab** et psoriasis

- La maladie psoriasique?

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau provoquant l'apparition de plaques, celui-ci étant du en partie à la génétique

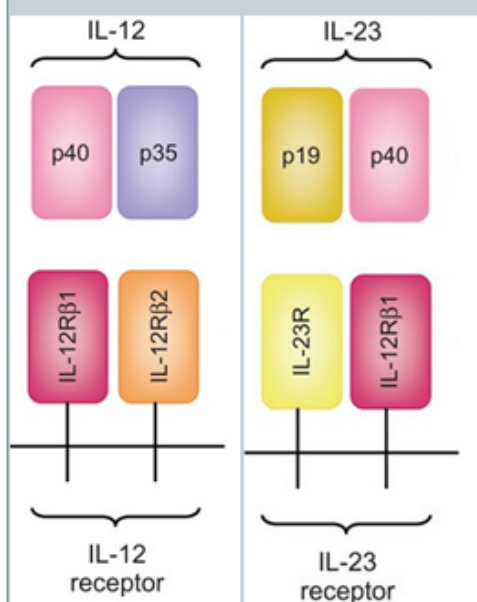
Comme la PR, le psoriasis est du à une inflammation provoquée par des cytokines comme le $TNF\alpha$, IL-12, IL-23 et $IFN\gamma$

- Mécanisme d'action du STELARA®

Le STELARA® est dirigé contre les IL-12 et IL-23

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

30



L'ustekimumab se lie à la protéine p40 des IL-12 et IL-23 et empêche leur fixation à leurs récepteurs respectifs

Par contre le STELARA® n'a aucune action sur les cytokines déjà fixées aux récepteurs

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

31

- **PROLIA® denosumab** et ostéoporose

- L'ostéoporose?

L'ostéoporose est une réduction de la masse osseuse et une déminéralisation micro-architecturale du tissu osseux, il y aura une désynchronisation des ostéoclastes et des ostéoblastes

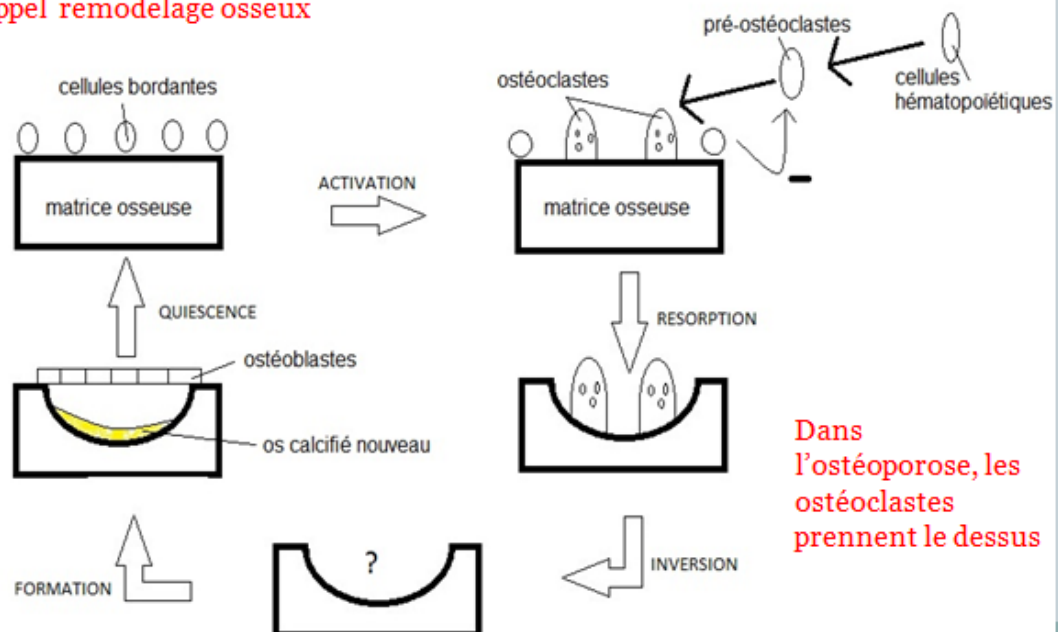
Il n'y a aucun symptôme si ce n'est une augmentation du nombre de fractures due à la baisse de la masse osseuse

C'est une maladie silencieuse qui se déclare le plus souvent chez les femmes ménopausées

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

32

Rappel remodelage osseux

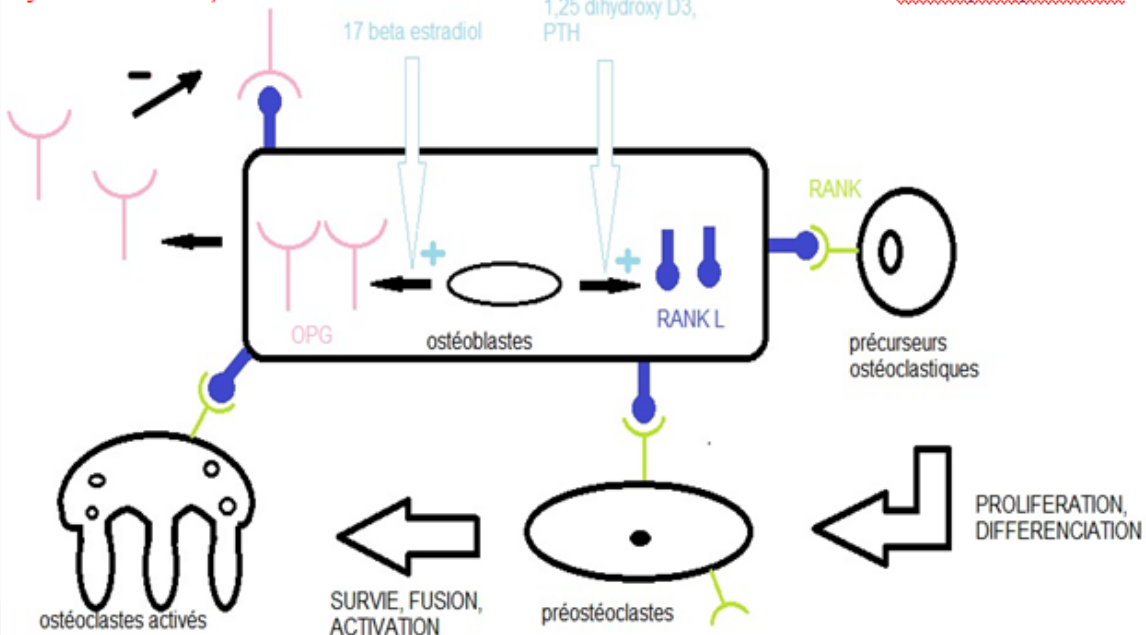


3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

33

Système RANK/RANK L

OPG = ostéoprogétérine



3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

34

- Mécanisme d'action du PROLIA®

Le PROLIA® denosumab est un anticorps qui capte le RANK ligand et ceci avec une haute affinité. Il empêche ainsi l'activation des ostéoclastes

On peut dire que le denosumab a la même action que l'OPG (ostéoprotégérine) endogène

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

35

- L'ILARIS® canakimumab et les maladies auto-inflammatoires

- Les maladies auto-inflammatoires?

Il s'agit de plusieurs maladies orphelines au syndrome associé à la cryopyrine :

- le syndrome de muckle-wells (MWS)
- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) encore appelé maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID)
- Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU)

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

36

Les maladies **auto-inflammatoires** => défaut de l'immunité innée (absence d'auto-anticorps, élevé ou pathogénique, et de lymphocytes T activés)

≠ des maladies **auto-immunes**, qui concernent un déficit de l'immunité acquise

L'inflammation dans ces maladies est due principalement à la cytokine IL-1b

- Mécanisme d'action de l'ILARIS®

L'ILARIS® est un anti IL-1b

3. Mécanismes d'action des anticorps disponibles à l'officine

37

- Cas particulier du CIMZIA®

Il s'agit d'un autre anti TNF α pour traiter les maladies auto-immunes. Sa particularité réside dans sa pégylation qui augmente sa demi-vie et ainsi réduit les injections (1 par mois au lieu de 2 pour l'HUMIRA®) mais cet argument n'est plus valable car on fait maintenant 2 injections par mois

4. Schéma thérapeutique et prix des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine

38

- HUMIRA®

La posologie est de deux injections de 40 mg toutes les deux semaines.

Une boîte de deux injections coûte 1025,92 euros, soit un coût mensuel de 1025,92 euros

- LUCENTIS®

La posologie est de une injection par mois, celle-ci coûte 1093,71 euros

4. Schéma thérapeutique et prix des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine

39

- XOLAIR®

La posologie habituelle est de 75 à 600 mg toutes les deux semaines. Une seringue de 75 mg est facturée 224,23 euros et une seringue de 150 mg est facturée 430,99 euros. un mois coute donc entre 448,46 et 3447,92 euros

- STELARA®

La posologie est de une injection à 45 mg tous les mois pendant deux mois puis tous les trois mois. L'injection est de 3218.72 euros. Les deux premiers couteront 3218,72 euros, les suivants couteront 1072 euros

4. Schéma thérapeutique et prix des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine

40

- PROLIA®

Celui-ci n'est pas remboursé par la sécurité sociale, on ne peut donc pas parlé de coût

- CIMZIA®

La posologie est de 200 mg toutes les deux semaines. Le coût de deux seringues de 200 mg est de 852.52 euros soit 852,52 euros par mois

- ILARIS®

La posologie est de une injection à 150 mg tous les deux mois. Le coût d'une injection est de 11930,94 euros, soit 5965,47 euros par mois

5. Effets indésirables

41

Type d'effet indésirable	Précision de l'effet indésirable
Infections et infestations	Tuberculose, pneumocystose, infections virales....
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Réaction au site d'injection, douleur, prurit...
Troubles généraux	Asthénie, syndrome pseudo-grippal, sensation de chaleur...
Troubles neurologiques	céphalées, étourdissements, convulsions, somnolences, vertiges, acouphènes...
Troubles immunologiques	réactions anaphylactiques et autres réactions allergiques graves
Troubles gastro-intestinaux	nausées, vomissements, diarrhées douleurs abdominales, constipations, obstructions, dyspepsies, distensions abdominales, flatulences, hémorragies gastriques ...

5. Effets indésirables

42

Type d'effet indésirable	Précision de l'effet indésirable
Troubles hématologiques et lymphatiques	lymphopénies, anémies, leucopénies, neutropénies et <u>thrombocytopénies</u> , leucocytoses, <u>thrombocytose</u> , <u>erythrocytoses</u> , <u>pancytopénies</u> , leucémies...
Autres (propres à certains anticorps monoclonaux)	troubles psychiatriques, dépressions, anxiétés, insomnies, troubles cardiaques, troubles du métabolisme... affections oculaires pour le ranibizumab s'injectant dans le vitrée.

6. contre-indications

43

- Hypersensibilité

La seule commune à tous les anticorps monoclonaux
⇒ CI absolue.

Certains n'ont que cette CI (XOLAIR® par exemple)

- Infections

Tous les anticorps monoclonaux immunosuppresseurs
comme les anti-TNF ou les anti-IL sont contre-
indiqués avec les infections évolutives (HUMIRA®,
ILARIS®)

6. contre-indications

44

- Grossesse et allaitement

Toutes les Ig passent la barrière placentaire. Aucune
étude de foeto- ou tératogénicité n'a été réalisée.
Ainsi on se méfie de certains anticorps monoclonaux.
Ceux qui sont couplés à des marqueurs isotopiques
sont contre-indiqués absolument, les autres ne sont
pas recommandés.

- Insuffisance cardiaque de stade III et IV

Ne concerne que les anti-TNF α qui peuvent entraîner
une décompensation cardiaque (HUMIRA®,
CIMZIA®...)

6. contre-indications

45

- **Autres CI**
 - Infection oculaire : LUCENTIS® car injecté dans la vitrée
 - Cancers : TYSABRI®, AVASTIN®
 - Saignement : REOPRO® comme les AVK
 - Hypocalcémie : PROLIA® peut en aggraver une existante
 - Insuffisances pulmonaires : VECTIBIX®, HERCEPTIN® peuvent aggraver ces pathologies

7. Interactions médicamenteuses

46

- **Très peu d'interactions**
- **Mais quelques exceptions :**
 - ILARIS® interagit avec le cytochrome P450 => ajustement des posologie de médicament comme les BZD, la warfarine, l'atorvastatine....
 - XOLAIR® interagit avec les antihelminthiques et en baisse leur efficacité
 - Les anti-TNF α (HUMIRA®...) interagissent entre eux et avec les anti-IL => baisse de l'immunité
 - REOPRO® interagit avec les héparines => saignement
 - TYSABRI® interagit avec les autres traitements de la Sclérose en plaques

8. Grossesse et allaitement

47

- L'utilisation des –mab lors d'une grossesse ou d'un allaitement doit être murement réfléchi. Ceux qui sont contre-indiqués absolument ne doivent pas être utilisés

Pour les autres c'est au médecin d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et pour le bébé.

On conseille donc une contraception efficace lors d'un traitement par anticorps monoclonal et d'éviter l'allaitement lors d'un tel traitement

Conclusion

48

- Les anticorps monoclonaux sont les molécules les plus spécifiques que l'on ait sur le marché actuellement.
- Ils traitent des maladies devenant de plus en plus fréquentes
- Malheureusement ils coutent chers
- Mais c'est une voie de développement importante et il faudra compter sur eux à l'avenir

Bibliographie

Ouvrages:

- DOROSZ, Philippe et al. *Guide pratique des médicaments 2011*, 30^e édition, Paris, Maloine, 10 septembre 2010, 1892 p.
- NOSBAUM, Audrey et Jean-François NICOLAS. *Physiopathologie du psoriasis*, Première édition, Montrouge, France, Edition John Libbey Eurotext, 2009, 32 p.
- HENNEN, Georges. *Biochimie humaine, introduction biochimique à la médecine interne*, Première édition, Paris/Bruxelles, Edition De Boeck et Larcier SA, 1996, 792 p.
- WEIL, Jacques-Henry. *Biochimie générale*, 11^e édition, Paris, édition DUNOD, 2009, 760 p.

Thèses :

- BOUALAM, Fatiha. *Développement clinique d'un nouvel anti-TNF dans la maladie de Crohn : le CIMZIA®*, Nancy, Université Henri Poincaré, 20 septembre 2010, 181 p.
- SKORZEWSKI, Emilie. *La spondylarthrite ankylosante : les traitements actuels et la prise en charge globale des patients*, Nancy, Université Henri Poincaré, 4 juin 2010, 194 p.
- BEYLOT, Gérald. *Biothérapeutiques anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn : Infliximab et etanercept*, Limoges, Faculté de Pharmacie, 23 janvier 2004, 99 p.

Sites internet :

- VIDAL. *Le vidal en ligne*, [Consultation : 10 décembre 2011]. Disponible sur : <http://evidal.net/index.php>.
- EMA. *European medicines agency*, [Consultation : 15 aout 2011]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp
- LA LIBRAIRIE DE MEDECINE NATIONALE DES ETATS UNIS. *Pubmed*, [Consulté le 10 septembre 2011]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- LA SOCIETE DE MEDECINE NUCLEAIRE. *Journal of nuclear medicine technology*, [Consulté le 12 septembre 2011]. Disponible sur : <http://tech.snmjournals.org/>
- CUREHUNTER INC. *Precision medical data mining*, [Consultation : 30 juillet 2011]. Disponible sur : <http://www.curehunter.com/public/showTopPage.do>
- JOB-DESLANDRE, Chantal. *Orphanet* « Arthrites juvéniles idiopathiques », [Consultation : 14 septembre 2011]. Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-AJI.pdf>
- LASVIGNES, Serge. *Legifrance : le service public de diffusion du droit*, [consultation : 25 aout 2011]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>
- LE CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT (CNHIM). *Banque de données sur le médicament : thériaque*, [consultation : le premier juin 2011]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/>
- MEIGNEN, Olivier. *HAS : Haute Autorité de Santé*, [consultation : 29 juin 2011]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil

- LAVIOLLE, Bruno. *Réseau pédagogique de l'université de Rennes* « Les anti VEGF », [consultation le 14 septembre 2011]. Disponible sur : http://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20101110124447blaviollanti_VEGF_2010.pdf
- TAILLE, Camille. *DES, AFS et AFSA de pneumologie - Ile de France* « Physiopathologie de l'asthme : quelques notions », [consultation : 14 septembre 2011]. Disponible sur : http://www.des-pneumo-idf.com/s/IMG/pdf/Asthme_Physiopath_C_Taille_janvier_2011.pdf
- CAILLAUD, D. *Professions Santé Auvergne* « physiopathologie de l'asthme », [consultation : 16 septembre 2011]. Disponible sur : http://psa.auvergne.free.fr/news1_42/telechargement/asthme_pr_cailaud.24.11.08ppt.pdf
- REUMAUX, Héloïse. *Hôpitaux de Lyon* « Le rhumatisme psoriasique chez l'enfant », [consultation : 20 septembre 2011]. Disponible sur : http://www.chu-lyon.fr/web/attached_file/Le%20rhumatisme%20psoriasique%20chez%20enfant_H_Reumaux_Lyon.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=16960
- UNIVERSITE DE NANTES. *Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport* « ITEM 56 : ostéoporose », [consultation : 22 aout 2011]. Disponible sur : <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato4/site/html/cours.pdf>
- LOEUILLE, Damien. *association médicale mosellane de perfectionnement post universitaire (AMMPPU)* « biothérapie », [consultation : 23 aout 2011]. Disponible sur : http://www.ammppu.org/abstract/rhumato_biotherapies.pdf

Revue :

- SANY, Jacques. « Anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : vers une révolution thérapeutique », *Comptes rendus biologies*, numéro 329, 30 mars 2006, p.228-240.
- BROUSSET, Pierre. « Données récentes sur la production d'anticorps monoclonaux à visée diagnostique en histopathologie », *Revue francophone des laboratoires*, numéro 418, janvier 2010, p. 51-55.
- BRICE, P. « Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie », *EMC-hématologie*, numéro 2, 2005, p.276-285.
- PRIN-MATTHIEU, Christine et al. « anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques », *Revue française des laboratoires*, numéro 357, novembre 2003, p.31-39.
- DESGRANGES, C. « anticorps monoclonaux et thérapeutique », *pathologie biologie*, numéro 52, 24 janvier 2004, p. 351-364.
- SIBERIL, S. et al. « Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : un peu d'histoire, beaucoup d'ingénierie, et ... quelques succès cliniques », *transfusion clinique et biologique*, numéro 12, 19 mai 2005, p.114-122.
- CHATAL, J-F. « intérêt des anticorps monoclonaux en cancérologie », *trait d'union*, numéro 3, p.5-6.
- CIUREA, Adrian. « les anticorps monoclonaux dans le traitement des maladies rhumatismales auto-immunes », *Curriculum forum médecine suisse*, numéro 8, 2008, p. 182-186.
- LE TIEN, Valérie, « actualités DMLA », *Réflexions ophtalmiques*, tome 15, juin 2010, p.1- 71.
- LIPPUNER, Kurt, « les anticorps monoclonaux dans le traitement de l'ostéoporose : bientôt déjà dans la pratique quotidienne ? », *Curriculum forum médecine suisse*, numero 8, p.229-232.

- FARESE, Simone A. et al. « les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer », *Curriculum forum médecine suisse*, numéro 8, p.160-165.
- REICHERT, Janice M. "monoclonal antibodies as innovative therapeutics", *current pharmaceutical biotechnology*, volume 9, numéro 6, p.423-430.
- IASP (international association for the study of pain). « ostéoporose », *année mondiale de la douleur musculosquelettique*, octobre 2009, p.1-2.
- WOLF, Sebastian. « le ranibizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge », *Nova forum médecine suisse*, numéro 7, p.589-592.
- GUERSEN, Robert et al. « asthme », *des médicaments au service de l'humanité*, juin 2008, p. 1-4.
- BEYLOT, Gérald. « votre patient est traité par anti-TNF α », *Actualités pharmaceutiques, Elsevier/Masson : les carnets de formation pharmaceutique continue*, module 18, 2^{ème} trimestre 2010, p.1-24.

Table des matières

Introduction	12
1. Généralités sur les anticorps	13
1.1. Les anticorps : leur structure, leur rôle	13
1.1.1. Structure des anticorps	13
1.1.2. Les différents types de chaînes et les classes d'immunoglobulines.....	15
1.1.3. Différences entre les classes d'immunoglobulines.....	16
1.1.4. Rôle et intervention des différentes immunoglobulines	17
1.2. Focus sur les anticorps monoclonaux	18
1.2.1. Deux types d'anticorps : les anticorps polyclonaux et les anticorps monoclonaux	18
1.2.2. Nomenclature des anticorps monoclonaux.....	19
1.2.2.1. Le suffixe « mab »	19
1.2.2.2. La source	19
1.2.2.3. La cible	20
1.2.2.4. Nomenclature finale.....	21
1.2.3. Obtention des anticorps monoclonaux	21
1.2.3.1. Obtention des anticorps monoclonaux murins (cf. figure 6).....	22
1.2.3.2. Obtention des anticorps chimériques	24
1.2.3.3. Obtention des anticorps monoclonaux humanisés.....	24
1.2.3.4. Obtention des anticorps monoclonaux humains	25
2. Classification des anticorps monoclonaux.....	25
2.1. Les anticorps monoclonaux murins	26
2.1.1. Les anticorps monoclonaux murins bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU en France.....	26
2.1.2. Les anticorps monoclonaux murins plus utilisés ou pas encore utilisés en France.....	29
2.2. Les anticorps monoclonaux hybrides rat/souris.....	31
2.3. Anticorps monoclonaux chimériques.....	32
2.3.1. Les anticorps monoclonaux chimériques ayant une AMM ou une ATU en France.....	32
2.3.2. Les anticorps monoclonaux chimériques non utilisés en France.....	37
2.4. Les anticorps monoclonaux humanisés	37
2.4.1. Les anticorps monoclonaux humanisés ayant une AMM ou une ATU en France.....	37
2.4.2. Les anticorps monoclonaux humanisés non utilisés en France ou abandonnés.....	46

2.5.	Les anticorps monoclonaux humains	49
2.5.1.	Les anticorps monoclonaux humains ayant une AMM ou une ATU en France	49
2.5.2.	Les anticorps monoclonaux humains qui ne sont pas sur le marché en France.....	55
3.	Applications et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux disponibles à l'officine.....	61
3.1.	La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age : DMLA et le LUCENTIS®	61
3.1.1.	Symptomatologie de la DMLA	61
3.1.2.	Physiopathologie de la DMLA (cf. figure 11)	62
3.1.3.	Mécanismes d'action du ranibizumab : LUCENTIS®	63
3.1.4.	Autre anticorps monoclonal disponible pour traité la DMLA	64
3.2.	Les pathologies inflammatoires chroniques et l'HUMIRA®	64
3.2.1.	Symptomatologie et physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques.....	64
3.2.1.1.	La polyarthrite rhumatoïde (PR)	65
3.2.1.1.1.	<i>Symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde.....</i>	65
3.2.1.1.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	65
3.2.1.2.	La maladie de Crohn	66
3.2.1.2.1.	<i>Symptomatologie de la maladie de Crohn.....</i>	66
3.2.1.2.2.	<i>Physiopathologie de la maladie de Crohn.....</i>	67
3.2.1.3.	La spondylarthrite ankylosante : SA	67
3.2.1.3.1.	<i>Symptomatologie de la spondylarthrite ankylosante.....</i>	67
3.2.1.3.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	68
3.2.1.4.	Le psoriasis en plaques	69
3.2.1.4.1.	<i>Symptomatologie de la maladie.....</i>	69
3.2.1.4.2.	<i>Physiopathologie de la maladie.....</i>	70
3.2.1.5.	Le rhumatisme psoriasique	71
3.2.1.5.1.	<i>Symptomatologie du rhumatisme psoriasique.....</i>	71
3.2.1.5.2.	<i>Physiopathologie de cette maladie.....</i>	71
3.2.1.6.	L'arthrite juvénile idiopathique (AJI).....	72
3.2.1.6.1.	<i>L'arthrite systémique.....</i>	72
3.2.1.6.2.	<i>Oligoarthrite juvénile.....</i>	73
3.2.1.6.3.	<i>Polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes positifs (FR+ : anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG humaines).....</i>	73
3.2.1.6.4.	<i>Polyarthrite avec les facteurs rhumatoïdes négatifs (FR-).....</i>	74
3.2.1.6.5.	<i>L'arthrite psoriasique.....</i>	74

3.2.1.6.6.	<i>Enthésite en rapport avec une arthrite</i>	74
3.2.1.6.7.	<i>Arthrites non classées</i>	75
3.2.2.	Mécanisme d'action de l'HUMIRA® : adalimumab.....	75
3.3.	L'asthme et l'omalizumab : XOLAIR®.....	75
3.3.1.	Symptomatologie de l'asthme.....	75
3.3.2.	Physiopathologie de l'asthme extrinsèque	76
3.3.3.	Mécanisme d'action du XOLAIR® : omalizumab (cf. figure 12).....	77
3.4.	Le psoriasis et l'ustekimumab : STELARA®.....	78
3.4.1.	Symptomatologie du psoriasis.....	78
3.4.2.	Physiopathologie du psoriasis	79
3.4.3.	Mécanisme d'action du STELARA®.....	79
3.5.	L'ostéoporose et le dénosumab : PROLIA®.....	80
3.5.1.	Symptomatologie de l'ostéoporose.....	80
3.5.2.	Physiopathologie de l'ostéoporose	81
3.5.2.1.	Rappel de l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes appelé également remodelage osseux (cf. figure 15).....	81
3.5.2.2.	Explication du système RANK/RANKL/OPG.....	82
3.5.2.3.	La régulation du remodelage osseux.....	83
3.5.2.4.	Physiopathologie de l'ostéoporose	84
3.5.3.	Mécanisme d'action de PROLIA® : dénosumab	84
3.6.	Les maladies auto-inflammatoires et l'ILARIS®.....	85
3.6.1.	Les maladies auto-inflammatoires	85
3.6.2.	Mécanisme d'action de l'ILARIS®.....	86
3.7.	Le cas particulier du CIMZIA®.....	86
4.	Effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses.....	90
4.1.	Effets indésirables des anticorps monoclonaux.....	90
4.1.1.	Infections et infestations	90
4.1.2.	Affections de la peau et du tissu sous cutané.....	92
4.1.3.	Troubles généraux.....	92
4.1.4.	Troubles neurologiques	93
4.1.5.	Troubles immunologiques	93
4.1.6.	Troubles gastro-intestinaux.....	94
4.1.7.	Troubles hématologiques et du système lymphatique.....	95
4.1.8.	Autres troubles	95
4.2.	Contre-indications des anticorps monoclonaux	97

4.2.1.	Hypersensibilité.....	97
4.2.2.	Infections évolutives sévères.....	98
4.2.3.	Grossesse et allaitement.....	99
4.2.4.	Insuffisance cardiaque de stade III et IV.....	99
4.2.5.	Autres contre-indications.....	100
4.3.	Interactions médicamenteuses.....	101
4.4.	Grossesse et allaitement.....	103
5.	Coût des anticorps monoclonaux disponibles en officine.....	105
6.	Exemple de la pratique professionnelle d'un pharmacien à l'aide d'un dossier patient	107
6.1.	Description du patient.....	107
6.2.	Découverte de la maladie et premier traitement.....	107
6.3.	Evolution.....	108
6.4.	Arrêt de l'ENBREL®.....	109
6.5.	Alternative à l'ENBREL®.....	111
6.6.	Bilan de ces premiers traitements.....	111
6.7.	Quel avenir pour cette patiente ?.....	112
6.8.	Conclusion sur ce cas clinique.....	112
	Conclusion.....	114
	Annexes.....	115
	Bibliographie.....	140

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

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

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

Résumé

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les anticorps monoclonaux. La première partie consiste à faire un rappel général sur les anticorps. Leur fabrication industrielle et leur nomenclature sont toutes les deux complexes. Les anticorps monoclonaux ont trois principales origines : murine, humanisée ou humaine.

La deuxième partie porte sur la classification des anticorps monoclonaux et leur disponibilité sur le marché français (ATU, officine, hôpital). Ils sont classés selon leur origine et non pas selon la maladie traitée. Ce serait trop complexe puisqu'ils interviennent dans le traitement de plusieurs maladies.

La troisième partie porte sur la pharmacothérapie des anticorps monoclonaux. Les contre-indications et les interactions sont peu nombreuses, en revanche les effets indésirables sont nombreux et peuvent être graves.

La dernière partie porte sur le coût de ces molécules et sur un cas clinique. Celui-ci montre toute la difficulté d'une mise en route de traitement par anticorps monoclonaux. Il faut examiner le patient et faire de la médecine au cas par cas.