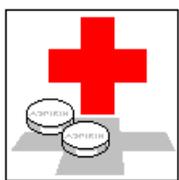


**Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament**

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Éditorial

Lors du centième numéro nous avons annoncé la parution de suppléments, que nous espérons semestriels. Ces suppléments porteront sur une classe de médicaments ou une pathologie. Ils contiendront, outre des résumés déjà parus dans nos numéros précédents, des mises au point sur le thème abordé. Nous espérons que ce 1^{er} supplément, qui porte sur les « biomédicaments », sera utile aux professionnels qui prescrivent, délivrent ou suivent des patients traités par cette nouvelle « famille » de médicaments.

Bonne lecture à tous

AP Jonville-Bera

Supplément « Biomédicaments »

Quelques définitions, rappels ... utiles aux professionnels de santé

Th. Bejan-Angoulvant

Les **biomédicaments** sont des macromolécules complexes créées grâce aux biotechnologies par manipulation génétique d'organismes vivants (technique d'hybridomes). Il s'agit de médicaments bien connus comme les héparines, les insulines, les vaccins, les érythropoïétines... mais aussi de « nouveaux » médicaments dits « ciblés » comme les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion, car leur effet thérapeutique s'exerce par action sur une molécule endogène comme le TNF α , le VEGF,... (la cible). Ils sont ainsi appelés « anti-TNF α » (infiximab, etanercept..), « anti-VEGF » (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), « anti-EGFR » (cetuximab), « anti-CD20 » ciblant les lymphocytes B (rituximab), ...

Les anticorps monoclonaux (infiximab, rituximab,...) sont des immunoglobulines de type G. Leur nom tient compte de la cible, du degré d' « humanisation » de l'immunoglobuline, et se termine par « *mab* », abréviation de « monoclonal antibody » (cf tableau ci-dessous). Ce sont de « grosses molécules » (~150 kDa), hydrophiles. L'anticorps monoclonal possède plusieurs fonctions : il se lie à sa « cible » grâce à une partie reconnaissant l'antigène (Fab, fragment « antigen-binding ») et il exerce des effets immunologiques (liaison au complément par exemple) grâce au fragment Fc (fragment cristallisable). En 2013, 30 anticorps monoclonaux étaient commercialisés en France pour le traitement de différentes pathologies : des maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis, arthrite juvénile idiopathique, ...), des cancers solides, le rejet de greffe, etc.

Les protéines de fusion (etanercept, abatacept,...) sont des protéines recombinantes qui associent une partie reconnaissant l'antigène, mais n'ayant pas de structure immunoglobuline, et une partie Fc d'immunoglobuline. Leur nom se termine par le suffixe « *-cept* ». Leurs indications thérapeutiques recoupent celles des anticorps monoclonaux. En 2013, 4 protéines de fusion étaient commercialisées en France dans la prévention du rejet de greffe, le traitement des maladies inflammatoires rhumatismales, le cancer colorectal, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou l'œdème maculaire diabétique.

Une particularité des biomédicaments est leur mode de production qui les rend « uniques ». C'est pour cette raison que les « copies » des biomédicaments ne s'appellent pas des génériques, mais des « biosimilaires ». A la différence des génériques, les biosimilaires ne peuvent pas être utilisés pour la substitution et des essais cliniques sont nécessaires pour démontrer leur efficacité, de simples études de « bioéquivalence » n'étant pas suffisantes.

	Antépénultième syllabe (organe, système cible)	Avant-dernière syllabe (humanisation, génération)		Exemple
tu	cancer	mo	murin	ibri-tu-mo-mab (ZEVALIN®)
li(m)	système immunitaire	xi	chimérique	inf-li-xi-mab (REMICADE®)
ci(r)	système cardiovasculaire	zu	humanisé	ab-ci-xi-mab (REOPRO®)
vi(r)	virus	mu	humain	pali-vi-zu-mab (SYNAGIS®)

« Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... De quoi faut-il parler ? »

Th. Bejan-Angoulvant

« Le progrès médical génère de nouvelles options thérapeutiques qu'il faut savoir correctement nommer, sans céder aux effets de mode ni aux stratégies de communication des grands groupes pharmaceutiques. » C'est avec cette phrase que commence cet article, dont l'objectif est de proposer une terminologie précise et scientifique. L'auteur, le Pr. Hervé Watier, propose de « **Bannir les termes de biothérapie, d'immunothérapie et de thérapie ciblée** du vocabulaire scientifique et officiel », les 2 premiers termes étant trop flous (« biothérapie » : traiter par/avec la vie ou par/avec le vivant) ou trop complexes (« immunothérapie » : thérapie par l'immunité), et le 3^{ème} trop imprécis; d'« **Éliminer la notion de médicament immunologique** du Code de la santé publique (CSP) et d'**utiliser les notions de biomédicament et de biosimilaire** comme synonymes, respectivement, de médicament biologique et de médicament biologique similaire ». En effet, les immunoglobulines IV seraient un médicament immunologique lorsqu'elles sont utilisées dans les déficits immunitaires, mais non lorsqu'elles sont utilisées dans les maladies autoimmunes. Le terme « médicament biologique » est synonyme de « biomédicament », dont font partie les vaccins, les hormones, les facteurs de croissance, les anticorps thérapeutiques, ... qui peuvent être individualisés en 2 types, selon leur objectif de substitution (ex : les insulines) ou de modification (ex : les vaccins) des fonctions physiologiques de l'organisme. Il propose donc de se limiter à 3 termes :

- « **médicament vivant** » pour désigner l'utilisation thérapeutique de cellules vivantes, de virus (préparations de thérapie cellulaire, thérapie génique), les vaccins vivants et les bactériophages, ces thérapeutiques n'étant pas inertes, posant des problèmes spécifiques en matière d'innocuité, et étant encore assez difficilement industrialisables ;

- « **biomédicament** » pour des médicaments non vivants et non répliatifs, dont la production est industrialisable et dont les copies à l'extinction des brevets sont des biosimilaires (biomédicaments naturels extraits d'organismes non génétiquement modifiés et biomédicaments recombinants)

- « **médicament chimique** » pour désigner tous les médicaments produits par synthèse chimique, hémisynthèse ou chimie extractive (dont les peptides et les oligonucléotides de synthèse), dont la taille et les possibilités de caractérisation permettent d'en faire des génériques.

On peut ainsi bien distinguer ces 3 catégories de médicaments quant à leur procédé de fabrication industriel ou dans des centres spécifiques, leur nature inerte ou vivante, et leurs principaux risques sociétaux (risque chimique, environnemental, biologique).

Enfin, l'auteur conclut qu'« au-delà de la communication scientifique, la responsabilité sociale des médecins, des pharmaciens ou des chercheurs leur impose de tenir un discours précis et simple en direction du grand public ».

Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 567–575.

<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2014/06/medsci20143005p567/medsci20143005p567.html>)

RÉSUMES DE LA LITTÉRATURE ANTI-TNF α

Chez les patients traités par anti-TNF α le risque d'infection cutanée sévère est augmenté avec l'infliximab et favorisé par le tabagisme et une posologie élevée

AP Jonville-Bera

L'augmentation du risque d'infection chez les patients traités par anti-TNF α (infliximab-Rémicade®, adalimumab-Humira® et étanercept-Enbrel®) a été mise en évidence dans les études post AMM et confirmée par des méta-analyses d'essais cliniques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce risque est plus élevé avec les anti-TNF qu'avec les autres traitements de fond et a été évalué à environ 3 à 10 événements pour 100 patients-année. Parmi les infections sévères, les infections cutanées sont, en termes de fréquence au deuxième rang, après les infections respiratoires.

Les facteurs de risque d'infection cutanée grave n'étant pas connus, les auteurs ont réalisé une étude cas témoin nichée dans une cohorte rétrospective de 4361 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis ou rhumatisme psoriasique. Les patients traités par anti-TNF α ayant développé une infection cutanée grave, définie comme nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique par voie injectable, ont été appariés à 3 témoins également traités par anti-TNF α mais n'ayant pas développé d'infection. Les facteurs de risque ont été recherchés durant 2 périodes : une séparant la 1ère administration de biothérapie de la survenue de l'infection cutanée grave et une couvrant les 3 mois précédents l'infection cutanée grave.

Vingt-neuf patients ont fait une infection cutanée grave : 15 abcès compliqués (dont 1 de septicémie et 3 d'amputation des doigts), 11 cellulites (dont 1 compliquée de fasciite nécrosante), 1 infection cutanée à CMV, 1 infection à mycobacterium et 1 zona généralisée. La porte d'entrée n'a pas toujours pu être identifiée, mais elle était 6 fois traumatique, 3 fois post opératoire et 1 fois secondaire à un vaccin. Le délai moyen de survenue de l'infection cutanée après l'initiation de la biothérapie était de 27 mois.

Après analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection cutanée grave identifiés comme les plus importants étaient le tabagisme (en cours ou arrêté) (OR à 8), le traitement par infliximab (OR à 5) et, après ajustement sur l'activité de la pathologie rhumatismale, une posologie élevée d'anti-TNF (> 50 mg/semaine d'étanercept ; > 5 mg/kg/ 8 semaine d'infliximab après l'induction ; > 40 mg/2 semaine d'adalimumab) (OR à 4.35). D'autres facteurs, comme un faible taux de gammaglobulines en début de traitement et l'association d'une corticothérapie à l'anti-TNF, majoraient plus faiblement le risque (OR à 1.2 et 1.8). En revanche, un traitement par étanercept au moment de l'infection cutanée (OR à 0.2) ou à l'initiation de la biothérapie (OR à 0.3) et une posologie plus modérée de biothérapie (cf supra) (OR à 0.23) diminuaient le risque d'infection cutanée grave.

Même si cette étude peut prêter à discussion en raison de sa méthodologie, elle confirme que le risque d'infection grave observé avec les anti-TNF est dose-dépendant, et que ce risque est plus élevé avec l'infliximab qu'avec l'adalimumab, alors que l'éta-nercept aurait plutôt un rôle protecteur. Ceci incite à suivre avec attention les patients traités par anti-TNF qui

développent une infection cutanée initialement bénigne, surtout s'ils sont fumeurs et traités par infliximab à posologie élevée.

Actualités Octobre-Décembre 2012

Dermatology 2012;224(1):72-83

Pas d'augmentation du risque de zona chez les patients traités par anti-TNF α

Th. Bejan-Angoulvant

Dans cette étude rétrospective, les auteurs se sont intéressés à l'impact d'un traitement par biomédicament anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) sur le risque de zona chez des patients traités pour un rhumatisme inflammatoire, un psoriasis cutané ou une maladie inflammatoire de l'intestin et suivis pendant au moins 1 an. Les auteurs ont utilisé 4 bases de données de santé nord-américaines et ont exclu les patients qui avaient un antécédent de zona connu.

Les patients ont été stratifiés en deux groupes : ceux traités par anti-TNF α et ceux traités par un traitement standard. Les cas de zona ont été recueillis rétrospectivement, définis par un diagnostic de zona (classification ICD-9) et la nécessité d'un traitement antiviral par aciclovir ou valaciclovir. Des analyses statistiques d'appariement (scores de propension) ont été utilisées pour tenir compte des différents facteurs de confusion (données démographiques, sévérité de la maladie, co-morbidités).

Les auteurs ont comparé 33,324 patients traités par un anti-TNF α et 25,742 patients traités par un traitement standard. Après 1 an de traitement, l'utilisation d'un anti-TNF α n'était pas associée à une augmentation significative du risque de survenue d'un zona comparativement au traitement standard (HR 1,09 [0,88-1,36]), que ce soit pour la polyarthrite rhumatoïde (1,00 [0,77-1,29]), les spondylarthropathies ou le psoriasis (0,63 [0,28-1,43]), les maladies inflammatoires

de l'intestin (0,79 [0,41-1,53]). En revanche, parmi les autres facteurs de risque étudiés, l'utilisation d'une posologie élevée de corticoïdes ≥ 10 mg/jour était significativement associée à une augmentation du risque de zona (HR 2,13 [1,64 - 2,75]). Chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) le risque de zona n'était pas influencé par le méthotrexate, ni par le type d'anti-TNF α étudiés ; les autres facteurs de risque de survenue d'un zona en dehors de la corticothérapie à forte dose, ont été l'âge avancé, le sexe féminin, et l'état de santé général du patient.

Les auteurs concluaient que les patients débutant un anti-TNF α n'avaient pas de sur-risque de développer un zona comparativement aux patients qui débutaient un autre traitement de fond standard de leur maladie. Ces résultats diffèrent de ceux du registre prospectif allemand, RABBIT, publiés en 2009 qui avait retrouvé une augmentation de l'incidence de zona chez les patients traités pour une PR par anti-TNF α (HR 1,63 [0,97 - 2,74]), en particulier ceux traités par infliximab ou adalimumab (HR 1,82 [1,05 - 3,15]).

Actualités Avril-Juin 2013

JAMA 2013; 309:887-895

JAMA 2009; 301:737-44

Incidence des complications cutanées des anti-TNF α

AP Jonville-Bera

Les complications cutanées des anti-TNF α sont variées et les données disponibles à ce jour ne permettaient pas d'estimer leur incidence en vie réelle. Les auteurs de cette étude ont utilisé un registre espagnol de patients traités par anti-TNF α pour une pathologie inflammatoire rhumatismale issus de 14 hôpitaux publics espagnols. Toutes les éruptions cutanées ayant nécessité une prise en charge thérapeutique ou une modification du traitement ont été recherchées et les diagnostics ont été revus par des dermatologues. Les éruptions ont été classées en réactions locales ou systémiques, réaction à la perfusion ou au site d'injection, infection (bactérienne, virale), néoplasie (néoplasie cutanée, mélanome), maladie auto-immune (psoriasis, lupus, alopecie circonscrite, morphee, vitiligo et vascularite).

L'analyse a inclus 5437 patients dont 46% traités par infliximab, 30% par etanercept et 24% par adalimumab soit une exposition de 17329 patients-année (PA). Pendant la période d'étude, 920 éruptions ont été enregistrées, 478 ont été classées en « infection », 257 en « réaction à la perfusion », 89 en « maladie auto-immune », 54 en « cancer » et 42 en « autre ». Parmi elles, 89 éruptions étaient graves (dont 35 infections bactériennes et 11 infections virales) soit une incidence estimée à 5,1/1000 patients.années (PA). Le taux d'incidence global des réactions cutanées

était plus élevé avec l'infliximab (58/1000 PA versus 45/1000 PA avec l'éta-nercept et 53/1000 PA avec l'adalimumab). Les infections étaient plus fréquentes avec l'infliximab (34/1000 PA versus 22/1000 PA pour l'éta-nercept et 20/1000 PA pour l'adalimumab) alors que les réactions à la perfusion étaient plus fréquentes avec l'adalimumab (20/1000 PA versus 14/1000 PA pour l'éta-nercept et 13/1000 PA pour l'infliximab). Le taux de cancer cutané était similaire dans les trois groupes, mais le taux de pathologie auto-immune était plus élevé (non significatif) avec l'adalimumab (7/1000 PA versus 4/1000 PA pour l'éta-nercept et 5/1000 PA pour l'infliximab). Un tiers des patients ont arrêté le traitement en raison de la complication cutanée. Après analyse multivariée, certains facteurs de risque semblent associés à la survenue d'un effet indésirable cutané : le traitement par infliximab ou etanercept, le sexe féminin, un traitement associé par corticoïde, léflunomide ou autre DMARD. Les auteurs concluent qu'en dehors des complications infectieuses, bien connues, les complications cutanées auto-immunes (qui régressent à l'arrêt du traitement) ne sont pas rares.

Actualités Juillet-Septembre 2013

Arthritis Care & Research 2013; DOI10. 1002/acr.22096

Les anti-TNF α : nouvelle cause de colite ischémique ?

AP Jonville-Bera

La colite ischémique correspond à des lésions de la paroi du colon et/ou du rectum secondaires à une anoxie d'origine circulatoire aiguë ou chronique. Elle touche le plus souvent le sujet âgé et l'étiologie la plus fréquente est cardiovasculaire, l'atteinte étant consécutive à une ischémie mésentérique, à une vasoconstriction splanchnique ou à une thrombose de l'artère mésentérique. Cependant, ce type de colite est également rapporté avec certains médicaments (neuroleptiques, AINS, oestroprogestatifs, pseudoéphédrine,...) et s'expliquerait alors par un effet vasoconstricteur, une hypotension sévère, une vasculite, des lésions thrombotiques,... Chez l'animal, l'exposition aux immunosuppresseurs favorise la survenue de colite ischémique, mais chez l'Homme seul un cas de colite ischémique associé à l'adalimumab a été publié. Les auteurs de cette étude ont cherché à savoir si des colites ischémiques étaient rapportées avec les médicaments anti-TNF α . Ils ont analysé, dans la base de pharmacovigilance américaine, les cas de colite ischémique déclarés avec les médicaments ciblant le TNF α (infiximab, étanercept, adalimumab, certolizumab et golimumab) prescrits pour polyarthrite rhumatoïde. Parmi les 127,885 effets indésirables déclarés avec ces 5 anti-

TNF α , 86 étaient des atteintes coliques dont 35 des colites ischémiques pour lesquelles les étiologies non médicamenteuses avaient été exclues. Ces 35 colites sont survenues avec un délai moyen d'un an, chez des patients ayant un âge médian de 62 ans, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio 5/1). Parmi les 17 cas où l'imputabilité de l'anti-TNF α a été jugée probable, seuls 4 patients avaient un facteur de risque associé (1 diabète et 3 médicaments associés à risque). Les auteurs font une comparaison avec la sulfasalazine dans cette base de pharmacovigilance, et concluent à un taux 20 fois supérieur avec les anti-TNF α . Mais ils n'indiquent pas le nombre de cas rapportés avec la sulfasalazine et surtout ne décrivent pas la méthode statistique utilisée pour la comparaison ! Pour expliquer cette complication, l'effet immunosuppresseur des médicaments ciblant le TNF α est évoqué, ainsi que pour certains auteurs, une augmentation paradoxale des concentrations de TNF solubles pendant le traitement.

Actualités Janvier-Mars 2014

Drug safety 2013;36:329-34

Anti TNF α pendant la grossesse : quelles conséquences pour le nourrisson ?

AP Jonville-Bera

Les études disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif en cas d'exposition à l'infiximab (Rémicade®) ou à l'adalimumab (Humira®) en début de grossesse. Les cliniciens sont ainsi tentés de les poursuivre pendant la grossesse en cas de pathologie maternelle sévère. Cette probable absence de risque malformatif s'explique par le faible passage transplacentaire de ces deux médicaments au premier trimestre, en raison de leur structure similaire à celle des immunoglobulines maternelles (IgG). Cette similarité avec les IgG maternelles se traduit, à partir de 20 SA, par un passage transplacentaire actif majeur, qui conduit, en particulier pour l'infiximab, à des concentrations fœtales à la naissance supérieures aux concentrations maternelles, même à distance de l'arrêt. Un cas de BCGite généralisée d'évolution fatale a été publié chez un nouveau-né exposé *in utero* à l'infiximab ayant été vacciné par le BCG. Ainsi, l'infiximab et l'adalimumab ne devraient jamais être administrés au-delà de 26 SA. Mais, en dehors de ce risque d'immunodépression néonatale, on ne connaît pas à ce jour les conséquences éventuelles de l'exposition *in utero* à ces médicaments sur le développement du système immunitaire. Cette étude réalisée en République Tchèque, a suivi 25 nouveaux nés ayant été exposés *in utero* à l'infiximab (n = 22) ou à l'adalimumab (n = 3) jusqu'à un terme médian de 26 SA (17 à 37 SA) en raison d'un traitement maternel pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La moitié des mères étaient également traitées par azathioprine. Les 25 nouveaux nés ont eu un développement staturo-pondéral normal. Durant le suivi d'une durée moyenne de 34 mois (14 - 70 mois), 20 nourrissons (80%) ont eu une infection pendant la première année de vie : 8 une infection bactérienne (4 exposés à un anti-TNF seul et 4 à anti-TNF associé à l'azathioprine et/ou un corticoïde) et 4 une infection grave, car nécessitant une hospitalisation (une pyélonéphrite, une pneumopathie, une laryngite, une bronchite). La vaccination a été

retardée chez 2 nourrissons, en raison d'une concentration plasmatique en infiximab positive au cordon à la naissance mais les 23 autres ont bénéficié d'une vaccination conforme au calendrier vaccinal (DTCP, haemophilus, MMR). Parmi les 15 enfants vaccinés par BCG alors qu'ils avaient une concentration d'infiximab nulle à la naissance, 3 ont fait une réaction locale étendue dont 1 associée à une adénopathie. Chez les 15 enfants ayant bénéficié d'une sérologie post vaccinale, la réponse immunitaire aux valences était satisfaisante, en dehors de l'haemophilus, où le taux d'anticorps était trop faible chez 6 enfants. Pendant le suivi, 7 des 25 enfants (28%) ont développé des signes cliniques d'atopie (6 dermatites atopiques, 1 asthme allergique, 1 allergie aux cacahuètes). Cinq enfants avaient une augmentation des IgE totales et des IgE spécifiques. Parmi les 17 enfants ayant eu un bilan immunologique, 7 (41%) avaient une diminution des immunoglobulines, dont 4 des IgA et des IgG, 1 des IgA seules, 1 des IgG seules et 1 des IgM seules. Cependant, ces diminutions étaient modérées et aucun enfant n'avait de déficit immunitaire sévère. Ces résultats issus d'une série non comparative, nécessitent d'être confirmés par des cohortes comparatives de plus grande taille. Mais ils confirment ceux d'une autre étude où une majoration du risque d'infection chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'association d'un anti-TNF et d'un autre immunosuppresseur avait été évoquée. La proportion d'enfants atopiques semble élevée, mais les auteurs estiment qu'elle est proche de celle observée habituellement chez les nourrissons tchèques. Cette étude permet de rappeler que les conséquences potentielles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ne se limitent pas aux seules malformations, et qu'il est impératif de prendre également en compte les risques de pathologies ou de troubles fonctionnels potentiellement induits par une exposition après le 1^{er} trimestre.

Actualités Janvier-Mars 2014

Inflamm Bowel Dis 2014 ;mars 20 (3) :495-50

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ DE L'ANSM

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

Juillet 2012 - Vectibix® (panitumumab) : Complications infectieuses cutanées sévères

Vectibix® est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène *KRAS* non muté. Les réactions dermatologiques sévères (grade 3) sont très fréquentes avec cet anticancéreux. Une revue des essais cliniques et des notifications reçues après commercialisation a identifié 5 cas de fasciite nécrosante associés au Vectibix®, dont 3 d'issue fatale et 2 ont engagé le pronostic vital. AMGEN, en accord avec l'ANSM, recommande, en cas de réaction cutanée sévère ou qui s'aggrave chez un patient traité par Vectibix® : - de surveiller l'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (cellulite, septicémie, fasciite nécrosante,...) et de mettre en place rapidement un traitement adapté ; - de suspendre ou d'arrêter le Vectibix® en cas de toxicité cutanée accompagnée de complications inflammatoires ou infectieuses sévères ou engageant le pronostic vital.

Mai 2013 - Mabthera® (rituximab) : Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson

Mabthera® est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde. Des réactions cutanées bulleuses sévères dont des syndromes de Lyell (nécroépidermolyse bulleuse aiguë) et de Stevens-Johnson, parfois fatals, avaient déjà été rapportées chez des patients traités pour une hémopathie maligne. Cette information figure dans le RCP de Mabthera®. Le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informe : - de la survenue également chez des patients traités pour une maladie auto-immune de très rares cas de réactions cutanées sévères (Lyell, Stevens-Johnson), dont un fatal ; - que Mabthera® doit être définitivement arrêté en cas de réaction cutanée sévère. Le RCP de Mabthera® est en cours de modification pour intégrer ces informations.

Juillet 2013 - Bévacicumab (Avastin®) : Fasciites nécrosantes

Des fasciites nécrosantes (nécroses se propageant rapidement le long des fascias superficiels et du tissu cellulaire sous-cutané) sont rapportées, certaines d'issue fatale, au cours d'un traitement par bévacizumab. Dans la plupart des cas, ces fasciites compliquent une perforation gastro-intestinale, une fistule ou une complication de la cicatrisation d'une plaie. En accord avec l'EMA et l'ANSM, Roche informe que dès qu'une fasciite nécrosante est suspectée, il est recommandé d'arrêter le bévacizumab et d'initier rapidement un traitement approprié.

Novembre 2013 - Rituximab (Mabthera®) : Dépister le virus de l'hépatite B avant de débiter le traitement

Des réactivations du virus de l'hépatite B, incluant des hépatites fulminantes parfois fatales sont rapportées après utilisation du rituximab en oncologie et dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette réactivation est survenue chez des patients ayant une sérologie hépatite B positive (Ag HBs positif, ou Ag HBs négatif mais Ac anti-HBc positif), en particulier ceux recevant des corticoïdes ou une chimiothérapie. Il est désormais recommandé : - De dépister tous les patients pour le virus de l'hépatite B avant le début de Mabthera® ; - De ne pas traiter par Mabthera® les patients ayant une hépatite B active ; - En cas de sérologie positive pour l'hépatite B sans maladie active, d'adresser le patient à un hépatologue avant l'instauration du Mabthera® et de surveiller et prendre en charge ces patients pendant le traitement conformément aux recommandations actuelles

Décembre 2013 - Arzerra® (ofatumumab) : Dépister le virus de l'hépatite B avant de débiter le traitement

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD 20 indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Des cas d'infections et de réactivation du virus de l'hépatite B, incluant des hépatites fulminantes, une insuffisance hépatique, dont certaines fatales, ont été rapportées chez des patients traités par anticorps monoclonaux anti-CD 20, dont l'ofatumumab. Ces cas sont survenus chez des patients ayant une sérologie du virus de l'hépatite B positive (Ag HBs positif, ou Ag HBs négatif mais Ac anti-HBc positif), ou chez des patients dont l'infection par le virus de l'hépatite B semblait résolue (Ag HBs négatif, Ac anti-HBc et anti-HBs positifs). Il est désormais recommandé : - De dépister tous les patients pour le virus de l'hépatite B avant le début de l'ofatumumab ; - De ne pas traiter par ofatumumab les patients présentant une hépatite B active ; - D'adresser les patients ayant une sérologie positive pour l'hépatite B mais sans maladie active (Ag HBS négatif) à un hépatologue avant l'instauration du traitement par ofatumumab dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le virus de l'hépatite B ; - D'interrompre immédiatement le traitement par ofatumumab en cas de réactivation du virus de l'hépatite B, ainsi que toute autre chimiothérapie concomitante et d'instaurer un traitement approprié.

L'AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE DE L'HAS SUR LES BIOMEDICAMENTS ANTI-TNF α

Th. Bejan-Angoulvant

Cinq médicaments visant à bloquer l'effet du TNF α (Tumour Necrosis Factor), cytokine pro-inflammatoire, sont actuellement commercialisés. Contrairement à beaucoup de médicaments « classiques » (petites molécules chimiques), leurs indications diffèrent malgré un mécanisme d'action commun. Il est donc important de rappeler précisément les indications dans lesquelles ces médicaments ont été évalués et jugés efficaces (service médical rendu ou SMR), et leur apport relatif en termes d'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux thérapeutiques déjà existantes. Le tableau ci-dessous rappelle pour ces 5 médicaments: leur structure, la date d'obtention et les indications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), l'ASMR attribué par la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la base des études cliniques réalisées. L'ASMR se décline en 5 niveaux : I (progrès majeur), II (important), III (modéré), IV (mineur) et V (absence de progrès).

Ainsi, l'infliximab est indiqué dans presque toutes les maladies inflammatoires à l'exception de l'AJI ; il a été le 1^{er} mis sur le marché, ce qui explique en partie son ASMR supérieure à celle des autres anti-TNF α . L'adalimumab, plus récent, a des indications relativement superposables à celles de l'infliximab, et est indiqué dans l'AJI. L'éta nercept également indiqué dans l'AJI, mais qui n'a pas d'AMM dans les maladies inflammatoires intestinales, est le premier anti-TNF α indiqué dans le psoriasis de l'enfant. Enfin, le certolizumab pegol n'est indiqué que dans la PR et la SPA, son indication dans la maladie de Crohn ayant été refusée en raison d'un bénéfice jugé insuffisant.

	Remicade®	Enbrel®	Humira®	Simponi®	Cimzia®
<i>DCI</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Golimumab</i>	<i>Certolizumab pegol</i>
Structure	anticorps monoclonal	protéine de fusion	anticorps monoclonal	anticorps monoclonal	fragment d'anticorps monoclonal pegylé
<i>Cible</i>	TNF α	TNF α	TNF α	TNF α	TNF α
AMM	1999	2000	2003	2009	2009
ASMR par pathologie*					
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	II	II	II	V	V
Spondylarthrite ankylosante (SPA)	II	II	II	V	V
Rhumatisme psoriasique (Rpso)	II	II	II	V	---
Arthrite juvénile idiopathique (AJI)	---	II (2 - 17 ans)	V (2 - 17 ans)	---	---
Psoriasis (Pso)					
Adulte	III	III	V	---	---
Enfant	---	IV (6 - 17 ans)	---	---	---
Maladie de Crohn					
Adulte	III	---	V	---	---
Enfants	II (6-17 ans)	---	V (6-17 ans)	---	---
Rectocolite hémorragique (RCH)					
Adultes	II	---	V	V	---
Enfants	II (6-17 ans)	---	---	---	---

* Les intitulés précis des indications ont volontairement été simplifiés dans un souci de clarté ; il faut cependant se référer au RCP pour connaître l'indication précisément. Ainsi dans la PR ou l'AJI la plupart des anti-TNF ont l'indication en cas d'échec en association avec le méthotrexate ou en cas d'intolérance au méthotrexate.

Remarque : Le SMR de ces 5 molécules a été jugé important dans la plupart des indications de l'AMM.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Coordinateur du numéro : T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

Rédacteurs : T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra, F. Beau-Salinas, C. Lengellé

Relecteurs : F. Beau-Salinas, C. Lengellé, C. Simon, H. Boivin, L. Vrignaud, D. Darnis (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : septembre 2014

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.