



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2021

Thèse n°21

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2021

par Mathieu Angleys
Né le 29 Juillet 1992 à Annemasse (74)

**LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN BIOSIMILAIRE D'ADALIMUMAB CHEZ
FRESENIUS KABI DANS LA PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS ET DU
RHUMATISME PSORIASIQUE**

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme RACAULT Anne-Sophie, Fresenius Kabi SwissBiosim

Mme DUPRE Louise, Pharmacien diplômée d'Etat

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean François MORNEX
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation	Directeur : Xavier PERROT (ISTR)
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Directeur : M. Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon

Directeur : M. Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR) Monsieur Luc
ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-
PH) Monsieur Hubert LINCET
(MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien
Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

A ma présidente du Jury, **Mme Roselyne Boulieu**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, d'en être également le tuteur pédagogique mais également de m'avoir transmis vos enseignements pendant mes 6 années de pharmacie.

A ma directrice de thèse, **Anne-Sophie Racault**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir pris tout le temps nécessaire pour les nombreuses relectures. Je te remercie également pour tout ce que tu as pu m'apprendre pendant ces 11 mois chez Fresenius Kabi ou tu as su m'aider dès que j'en ai eu le besoin.

A Mme **Louise Dupré**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse qui vient conclure mes 6 années d'études que nous avons partagé ensemble. Je suis très fier que tu aies accepté cette responsabilité, je t'en suis très reconnaissant et très fier d'être ton ami.

Au **Dr Éric Noël**

Je te remercie d'avoir pris le temps de corriger cette thèse, d'en apporter ton regard de spécialiste, mais également de m'avoir accompagné sur le rectangle orange de Chariol pendant toutes ces années.

A tous **mes collègues de Fresenius Kabi SwissBiosim.**

Vous avez tous su m'accompagner pendant mon stage dans votre entreprise. J'ai grâce à vous tous découvert le monde de l'entreprise ce qui m'a fait grandir à la fois professionnellement mais également humainement.

A mes Parents à qui je dois énormément. Tout lister prendrait trop de lignes, mais je tiens particulièrement à vous remercier de m'avoir accompagné durant toutes ces années bien que ce fut plus long que prévu, de m'avoir poussé à toujours viser l'excellence et surtout de tout l'amour que vous me portez depuis 28 ans désormais.

A **Audrey, William, et Lorraine**, mon frères et mes sœurs qui m'ont également accompagné depuis 28 ans, qui m'ont tant apporté durant toutes ces années.

A **ma filleule Héloïse**, qui je l'espère lira un jour cette thèse et sera fière de son parrain.

A **ma conjointe** qui me supporte et qui m'apporte tant quotidiennement.

A **tous mes amis** qui se reconnaîtront, qui m'ont accompagnés et supportés pendant toutes ces années que ce soit dans une colocation, sur un terrain de foot, à la fac, dans des soirées, et dans la vie de tous les jours. J'en garde des souvenirs incroyables qui resteront associés à ces années d'études à jamais.

A **l'Olympique Lyonnais** qui a rythmé ponctuellement mes semaines entre joie et déception et qui représente l'immense l'attachement que je peux avoir pour la ville de Lyon.

Sommaire

1. Introduction	14
2. Le psoriasis.....	15
2.1. Introduction/épidémiologie	15
2.2. Facteurs de risque, facteurs aggravants	16
2.3. Histologie de la peau.....	18
2.4. Physiopathologie	25
2.5. Diagnostic clinique	27
2.6. Comorbidités	30
2.7. Traitements.....	33
2.7.1. Traitements locaux.....	34
2.7.2. Photothérapie	36
2.7.3. Traitements systémiques non biologiques	38
2.7.4. Traitements biologiques.....	40
3. Le rhumatisme psoriasique	43
3.1. Introduction	43
3.2. Physiopathologie	44
3.3. Diagnostic.....	46
3.3.1. Clinique	46
3.3.2. Biologique.....	48
3.3.3. Radiographique.....	48
3.3.4. Autre imagerie	49
3.4. Traitements.....	50
3.4.1. Traitements non-biologiques.....	51
3.4.2. Traitements biologiques (bDMARDs).....	52
3.4.3. Traitements émergents	54
4. Adalimumab	56
4.1. Introduction	56
4.2. Pharmacologie.....	56
4.3. Efficacité dans le psoriasis	57
4.4. Perspective pour les biosimilaires.....	59

5. Développement d'un biosimilaire d'Adalimumab chez Fresenius Kabi SwissBiosim GmbH	60
5.1. Propriété intellectuelle	62
5.1.1. Cadre légal	62
5.1.2. Cadre pratique : exemple de l'Humira®	67
5.2. Développement Clinique	68
5.2.1. Etudes pharmacocinétique et de pharmacodynamie	71
5.2.2. Etude PK/PD du biosimilaire d'adalimumab de Fresenius Kabi SwissBiosim73	
5.2.3. Etudes de l'efficacité et sécurité	74
5.2.4. Etude de l'efficacité du biosimilaire d'adalimumab de Fresenius Kabi SwissBiosim	80
5.3. Le concept de "Totality of evidence"	81
6. Pharmacovigilance	83
6.1. Immunogénicité	83
6.2. <i>Risk management plan</i> – Plan de gestion des risques	84
6.3. Periodic Safety Update Report.....	86
6.4. Gestion des signalements	86
6.5. Déclaration d'effets indésirables	87
6.5.1. Les déclarations sollicitées	87
6.5.2. Les déclarations non sollicitées	87
7. Perspective d'avenir	89
7.1. Impact économique de la pathologie	89
7.2. Concept d'interchangeabilité.....	90
7.3. Bénéfice global estimé	94
8. Conclusion	96
Annexe 1	99
Annexe 2	100
Annexe 3	101
Bibliographie :	102

ABBREVIATIONS

ACLU : American Civil Liberties Union

ACTH : Adreno CorticoTrophic Hormone, hormone corticotrope

ADA : Anti-drug antibodies

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BSA : Body Surface Area

CEO : Chief Executive Officer : Directeur Général

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CRP : protéine C-réactive

csDMARDs : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DHFR : Dihydrofolate reductase

EMA : European Medicine Agency

EU : European Union

FDA : Food and Drug Administration

FH : Fresenius Helios

FK : Fresenius Kabi

FKSB : Fresenius Kabi Swiss Biosim GmbH

FMC : Fresenius Medical Care

FV : Fresenius Vamed

G-CSF : granulocytes colony stimulating factor

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

Nab : Neutralizing antibodies

NAFLD : Non-Alcoholic Fibrosis Liver Disease

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PASI : Psoriasis Assessment Severity Index

PD : Pharmacodynamie (étude de)

PDE4 : Phosphodiesterase 4

PK : Pharmacocinétique (étude de)

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PsA : Rhumatisme Psoriasique

PsO : Psoriasis

PSUR : Periodic Safety Update Report

PV : Pharmacovigilance

RH : Rectocolite Hémorragique

RMP : Risk Management Plan/Plan de gestion des risques

SmPC : Summary of Product Characteristics

TEAEs : Treatment Emergent Adverse Events

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TS : Thymidylate synthétase

UE : Union Européenne

US : Etats-Unis

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation érythrocytaire

1. Introduction

Dans le cadre de ma sixième année passerelle de pharmacie, j'ai effectué un stage de 6 mois en entreprise. L'industriel qui m'a accueilli est Fresenius Kabi SwissBiosim GmbH, une filiale de l'entreprise allemande Fresenius Kabi spécialisée dans le développement de médicaments biosimilaires. Fresenius Kabi a lancé son premier biosimilaire en mai 2019, un biosimilaire d'adalimumab, Idacio®. C'est un lancement clé, en raison de la place centrale de ce biomédicament, dont l'originator est l'Humira®, qui est le médicament biologique le plus prescrit dans le monde(1). Ce médicament est très répandu car son mécanisme d'action lui permet de cibler de nombreuses pathologies, incluant une pathologie ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients : le psoriasis. Cette maladie inflammatoire cutanée est incurable et chronique, avec de nombreuses comorbidités, dont le rhumatisme psoriasique, est un fardeau pour les patients touchés. La commercialisation de biosimilaires d'adalimumab devrait permettre de réduire les coûts liés au traitement mais également de rendre plus accessibles ces traitements de pointe actuellement destinés à une minorité de la population.

Lorsque l'on parle de génériques, cela désigne les copies de molécules chimiques, qui sont synthétisées par un processus chimique défini conduisant à la synthèse de molécules strictement identiques. Les biosimilaires pourraient être assimilés à des génériques de protéines thérapeutiques, mais ne sont pas considérées en tant que tel en raison de leur processus de fabrication. En effet, ils sont synthétisés en utilisant des lignées cellulaires uniques, propres au fabricant et utilisant un processus de fabrication différent de celui de l'*originator*. Les cellules vivantes ne

synthétisent pas les protéines strictement à l'identique, on parle alors de similarité puisque le médicament n'est pas identique à l'*originator*. C'est cette similarité qui est recherchée dans le processus de développement des biosimilaires et qui doit être démontrée avant la mise sur le marché du médicament. Cette thèse d'exercice a pour but de s'intéresser au processus de développement clinique d'un biosimilaire, avec comme fil rouge le développement clinique d'un biosimilaire d'adalimumab chez Fresenius Kabi, pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

2. Le psoriasis

2.1. Introduction/épidémiologie

Le psoriasis est une maladie chronique inflammatoire cutanée d'origine auto-immune qui est caractérisée par un renouvellement épidermique excessif, associé à une hyperprolifération et des troubles de la différenciation des cellules épidermiques superficielles : les kératinocytes(2). Ces troubles conduisent à une inflammation de la peau et à une desquamation des couches superficielles de l'épiderme. En 2016, la prévalence du psoriasis au niveau mondial était estimée entre 0,09% et 11,43% par l'OMS selon 68 études réalisées dans 20 pays(3). En Europe cette estimation oscille entre 1,3% à 8,5%(4), avec aucune différence significative entre les deux sexes bien que certaines études mettent en évidence une prévalence légèrement supérieure chez les hommes. D'un point de vue du nombre de patients, les estimations sont >7,5 millions aux Etats-Unis, et >125 millions dans le monde(5).

Les tendances actuelles montrent que l'incidence et la prévalence du psoriasis sont en augmentation ces dernières années. Bien que les méthodes d'estimations soient

différentes d'une étude à l'autre, on estime par exemple qu'aux Etats-Unis, d'après le National Health and Nutrition Examination Survey, entre 2004 et 2010 la prévalence du psoriasis est passée de 1,62% à 3,10%(3).

2.2. Facteurs de risque, facteurs aggravants

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique dont l'origine est pour le moment inconnue. En revanche, certains facteurs de risques ont été identifiés. Il s'agit de facteurs génétiques et environnementaux :

- **Génétique** : Des études récentes de polymorphisme génétiques ont permis la découverte de 424 gènes candidats répartis sur 22 autosomes potentiellement impliqués dans la genèse de la maladie. Dans le génome humain 15 loci de susceptibilité au psoriasis appelés PSORS ont également été identifiés et seraient imputables à la maladie (ces loci regroupent plusieurs gènes). La plupart de ces gènes sont impliqués dans la réponse immunitaire, ce qui confirme le rôle de l'immunité et l'aspect auto-immun du psoriasis. On retrouve d'autres pathologies auto-immunes qui partagent avec le psoriasis des loci génétiques de susceptibilité identiques(6).
- **Environnementaux** :
 - L'alcool : L'alcool a été identifiée comme un facteur de risque mais également un facteur aggravant. En effet, après consommation, l'éthanol se retrouve rapidement dans la peau, et a des effets pro-inflammatoires locaux. En plus d'aggraver les symptômes du psoriasis compte tenu de l'impact psychologique de la maladie, l'alcool a plus

de risque d'être consommé en grande quantité et peut entraîner des difficultés à être observant (6).

- Tabac : l'addiction au tabac se retrouve dans les mêmes proportions que celle à l'alcool chez les patients atteints. On a également constaté une incidence plus élevée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Ceci s'expliquerait par la formation de radicaux libre par le tabac qui entraîne un stress oxydatif favorisant l'apparition du psoriasis et son aggravation. (6)
- Obésité/syndrome métabolique : on suspecte de plus en plus un lien entre le psoriasis et les patients atteints d'obésité et/ou de syndrome métabolique. Ceci s'expliquerait par la résistance à l'insuline qui serait corrélée au psoriasis, et également à un effet pro-inflammatoire de certains médiateurs sécrétés par le tissu adipeux. En effet, le tissu adipeux a une forte activité immunologique. Il existe une interaction pro-inflammatoire entre les adipocytes et les macrophages qui entraîne la sécrétion de plusieurs médiateurs dont les plus importants sont les adipokines (famille qui comprend TNF- α , IL-6), et la leptine dont la sécrétion est liée à l'inflammation et qui régule la sensation de faim (ce qui explique la prise de poids très fréquentes chez les patients atteints de psoriasis lors de l'introduction d'un traitement anti-TNF α). Ce dernier modulateur entraîne aussi une sécrétion d'IL-6 et de TNF α , et stimule dans la peau la prolifération kératinocytaire et l'angiogenèse.(6)

- Infections : Chez l'enfant et l'adolescent suite à certaines infections rhino-pharyngées (virus, streptocoques β -hémolytiques du groupe A dans la classification de Lancefield), on a observé l'apparition d'un psoriasis. Chez les patients séropositifs au VIH, on observe parfois, des apparitions ou aggravations de psoriasis. (2)
- Médicaments : Certains médicaments ont été identifiés comme facteurs inducteurs ou aggravants. Il s'agit essentiellement des β -bloquants sous toutes les formes d'administrations existantes. On constate aussi des rebonds ou des développements de forme graves à l'arrêt d'une corticothérapie systémique. (2)
- Facteurs psychologiques : Les chocs émotionnels, les traumatismes affectifs, et le stress psychologique provoquent une activation du système nerveux sympathique qui entraîne une tachycardie, une hyperglycémie et une sudation entre autres(7). C'est pourquoi on attribue à ceux-ci un rôle dans le déclenchement de la maladie et l'apparition de poussées par une sécrétions accrue de catécholamines à activité pro-inflammatoire et d'ACTH responsables de l'activation anormale des lymphocytes T. (2,7,8)

2.3. Histologie de la peau

L'organe principalement atteint dans le psoriasis est la peau. La peau est l'organe le plus volumineux de l'organisme, environ 1,8m² pour 4,5 kg, et 1,2mm d'épaisseur (9). On le décrit classiquement composé de trois couches :

- **L'épiderme** : il s'agit de la couche la plus superficielle de la peau. On la définit comme un épithélium malpighien kératinisé (épithélium pavimenteux pluristratifié). On y retrouve différents types de cellules qui correspondent essentiellement à des kératinocytes à différents stades de maturation, à des cellules dendritiques, et plus rarement des cellules sanguines (10,11).
- **Le derme** : c'est un tissu conjonctif de soutien majoritairement composé d'une matrice de collagène, de fibres élastiques et d'une substance amorphe(10,11).
- **Hypoderme** : il s'agit de la couche la plus inférieure de la peau, dans laquelle on va retrouver du tissu adipeux sous forme de lobules d'adipocytes, mais aussi des vaisseaux et des nerfs(10,11).

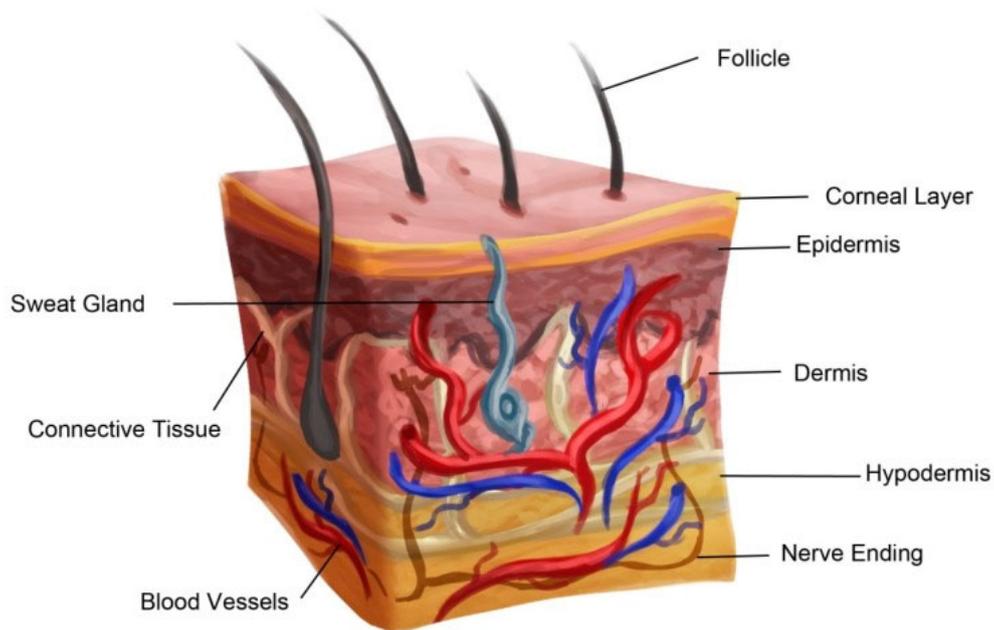


Fig 1. Coupe histologique de la peau d'après (12).

Structure de l'épiderme (10):

La couche la plus superficielle de l'épiderme se caractérise par la succession de couches qui se différencient par leur aspect morphologique qui traduisent les modifications structurales et biochimiques des kératinocytes au fur et à mesure que l'on s'approche de la surface de l'épiderme :

- **Le stratum basal** : à la jonction entre le derme et l'épiderme, donc la couche la plus profonde de l'épiderme, elle repose sur la membrane basale. On y retrouve des kératinocytes de forme cubique qui sont perpendiculaires à la membrane. Leur largeur moyenne est de $6\mu\text{m}$. A la coloration ce sont des cellules très basophiles avec un noyau dense.
- **Le stratum spinosum** : correspond au corps muqueux de Malpighi (en hommage à Malpighi qui fut le premier à décrire la structure de l'épiderme). Dans cette couche les kératinocytes sont plus volumineux ($10-15\mu\text{m}$) et polyédriques répartis en cinq ou six couches.
- **Le stratum granulosum** : ici les cellules changent de morphologie et s'aplatissent pour faire $25\mu\text{m}$ de longueur. On appelle cette couche ainsi car dans le cytoplasme de ces kératinocytes on retrouve des grains de kératohyaline très denses, basophiles et mesurant environ $2\mu\text{m}$. Ces grains contiennent un précurseur de la filaggrine qui est primordial dans la constitution de la couche cornée.
- **Le stratum lucidum** : C'est une zone de transition entre le stratum granulosum et le stratum corneum qui s'observe très bien sur coupes issues des zones palmo-plantaires. C'est une couche qui apparaît brillante et homogène à la coloration HE (hématoxyline et éosine). Le noyau

commence à disparaître à partir de ce stratum, et les cellules commencent à perdre leur eau. Les kératinocytes contiennent ici des granulations lipidiques.

- **Le stratum corneum** : Il s'agit de la couche la plus superficielle de l'épiderme et donc de la peau. On y trouve quatre à huit couches de cornéocytes anucléés, mesurant 30 à 35µm de forme grossièrement hexagonale dont les plus superficiels se détachent et desquament. Ces cellules sont plus ou moins reliées entre elles, ce qui justifie que les limites cytoplasmiques ne soient pas très claires au microscope. C'est une zone éosinophile, par opposition au stratum granulosum qui est très basophile. On distingue donc bien les deux couches.

L'imperméabilité de l'épiderme est assurée par un ciment lipidique intercellulaire, et la cohésion cellulaire par des jonctions appelées desmosomes.

- **Ciment lipidique intercellulaire** : Ce ciment cellulaire assure l'imperméabilité de la couche cornée, mais aussi renforce la cohésion des cornéocytes. Il est le résultat final de la lipogenèse kératinocytaire est sébacée. Sa composition varie en fonction de la localisation sur la peau, en revanche sa composition demeure stable pour un endroit donné. Les caractéristiques biochimiques des lipides vont aussi varier en fonction de la profondeur, on observe un gradient polaire-apolaire lorsque l'on se rapproche de la surface. Les lipides retrouvés en surface sont de type :

céramides (rôle majeur dans l'imperméabilité à l'eau), stéroïdes libres, acides gras libres, triglycérides et esters de stérol. (12)

- **Desmosomes** : Ce sont des ponts intercellulaires qui constituent les kératinocytes. Morphologiquement, ces structures sont en trois parties symétriques. On a deux parties cytoplasmiques (plaques desmosomiales), qui sont des structures assez denses formées de feuillettes internes et des membranes plasmiques des cellules adjacentes. Sur ces plaques desmosomiales s'insèrent des filaments de kératine, des protéines jonctionnelles transmembranaires calcium-dépendantes (type cadhérines) qui forment la *desmoglea*. Ces desmosomes rattachent les cytosquelettes des cellules entre eux et confèrent à la peau ses propriétés biomécaniques (12).

Structure du derme : ce tissu conjonctif est constitué de plusieurs couches dans lesquelles on retrouve différentes structures protéiques et cellulaires.

- **Collagène** : structure la plus importante puisqu'elle représente 98% de la masse du derme. Ces molécules de collagènes (principalement de type I) sont des faisceaux entrecroisés (pour assurer la résistance de ce réseau) de 2 à 15 μ m de diamètre. Les fibres sont plus fines dans le derme papillaire (partie superficielle de celui-ci), et s'épaississent pour former des faisceaux épais dans le derme réticulaire.
- **Fibres élastiques** : peu visibles en coloration conventionnelle, à cause leur plus petite taille, elles viennent s'intercaler entre les fibres de collagène. Plus on se rapproche de l'épiderme, plus elles s'affinent pour former un

plexus sous la jonction dermo-épidermique (on parle alors de fibre d'élaunine).

- **Substance fondamentale amorphe** : elle est constituée de mucopolysaccharides acides. Parmi eux, certains sont non sulfatés (acide hyaluronique) et certains sont sulfatés (chondroïtine sulfate). Ces glycosaminoglycanes dans le derme forment des liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycanes. En coloration conventionnelle cette substance apparaît incolore et n'est pas observable (d'où l'appellation amorphe). On peut cependant faire apparaître les différents GAG avec le bleu de toluidine, qui va colorer différents éléments en fonction du pH. C'est dans la partie supérieure du derme (le derme papillaire) que l'on en retrouve le plus.
- **Des cellules** : les cellules retrouvées dans le derme sont essentiellement des fibroblastes qui vont synthétiser les fibres de collagène et les glycosaminoglycanes. L'aspect morphologique de ces cellules est caractéristique : de forme polyédrique, on retrouve dans leur cytoplasme beaucoup d'organites qui témoignent de leur forte activité de synthèse. A noter que l'on trouve également des fibrocytes qui sont des fibroblastes « anciens » avec une activité de synthèse réduite et une forme moins caractéristique. Dans le derme réticulaire on retrouve aussi des cellules immunitaires présentatrices d'antigène (macrophages), notamment à proximité des vaisseaux.

- **Des vaisseaux** : dans le derme on retrouve tous les éléments de vascularisation de l'organisme : des artères, des capillaires, des veines, et des vaisseaux lymphatiques. A noter que l'épaisseur des couches musculaires des artérioles est corrélée à la profondeur dans le derme (plus fin dans le derme supérieur).
- **Cellules nerveuses** : L'innervation de la peau est dite centrifuge, et contrôle les sécrétions sudorales et la piloréaction. On retrouve 4 éléments :
 - Les corpuscules de Wagner-Meissner
 - Les corpuscules de Vater-Pacini
 - Les corpuscules génitaux
 - Les nerfs cutanés : un axone « enrobé » de cellules de Schwann, pas systématiquement entourée de gaine de myéline. Ils sont situés à proximité des artérioles et des veines. A noter que l'on retrouve des terminaisons nerveuses jusque dans l'épiderme.

Structure de l'hypoderme : il s'agit de la couche la plus profonde de la peau (elle n'est pas systématiquement décrite). Elle est caractérisée par la présence de trois éléments : du tissu graisseux, de septa interlobulaires, un ensemble de vaisseaux et nerfs.

- **Tissu graisseux** : il est composé de lobules graisseux qui sont eux-mêmes composés d'adipocytes. Ces adipocytes Entre chaque adipocyte on retrouve des capillaires. Les adipocytes sont regroupés en lobules primaires, qui sont vascularisés. Ces lobules primaires se regroupent en

structures plus complexes pour former des lobules secondaires d'environ 1cm. A noter que la morphologie lobulaire est différente entre les sexes : plus allongées chez la femme, et plus arrondi chez l'homme.

- **Septa interlobulaires** : c'est un tissu conjonctif qui sépare les différents lobes. Dans ces septa passe la vascularisation et l'innervation de la peau.

La peau est donc un organe complexe composé de nombreuses cellules dont les fonctions sont variées. La complexité de cet organe qu'est la peau, explique en partie la complexité de la physiopathologie du psoriasis.

2.4. Physiopathologie

Les dernières données suggèrent que la pathologie se déclenche suite à une stimulation, dont l'origine n'est pas encore clairement définie (infection bactérienne, virale), les kératinocytes sécrètent un peptide anti-microbien **le LL37** (il s'agit de l'auto-antigène identifié dans la maladie) se combinant à de l'ADN du patient. Cette association stimule et recrute des lymphocytes CD4+ et CD8+ (majoritaires dans l'infiltrat lymphocytaire présent dans les lésions psoriasiques), des cellules dendritiques plasmacytoïdes sécrétrices de molécules d'interféron- α qui entraînent le recrutement de cellules dendritiques myéloïdes. Ces cellules dendritiques myéloïdes sont ensuite stimulées et migrent au niveau du derme en réponse à des stimuli extérieurs (infections, toxiques et stress). Ces dernières vont alors présenter les antigènes aux lymphocytes T et entretenir le processus l'inflammation par sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-12, IL-23) (Fig 2.) (13,14). La voie des IL-12 et IL-23 a été explorée de façon extensive, et a permis d'identifier que la sécrétion d'IL-12 activait des kinases (Janus kinase et tyrosine kinase)

dérégulant des facteurs de transcriptions. La conséquence de cette dérégulation est que la différenciation des CD4 naïfs est modifiée vers des Th1 qui sécrètent des molécules d'interféron- γ . Cet interféron va entretenir l'inflammation. Pour l'IL-23, il se lie à son récepteur sur les Lymphocytes Th17, qui vont produire de l'IL-17A et IL-17F qui activent les kératinocytes et fibroblastes épidermiques. Cette activation des kératinocytes se traduit par une sécrétion de médiateurs pro-inflammatoire (IL-6, IL-1 β , TNF- α , *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) et pro-angiogéniques (vascular endothelial growth factor (VEGF), TNF- α , IL-17, IL-8). On observe alors une augmentation de la perméabilité et de la croissance des capillaires dans le derme provoquée par ces facteurs de croissance vasculaire. Ceci va donc supporter l'hyperprolifération des kératinocytes(14).

Les mécanismes entraînant la pathologie sont donc très complexes et impliquent de nombreux éléments (voies de signalisation, interleukines, etc...). Ceci peut s'expliquer par le fait que dans toute la physiopathologie de la maladie on estime à 1300 le nombre de gènes qui sont dérégulés par les différents mécanismes(13) .

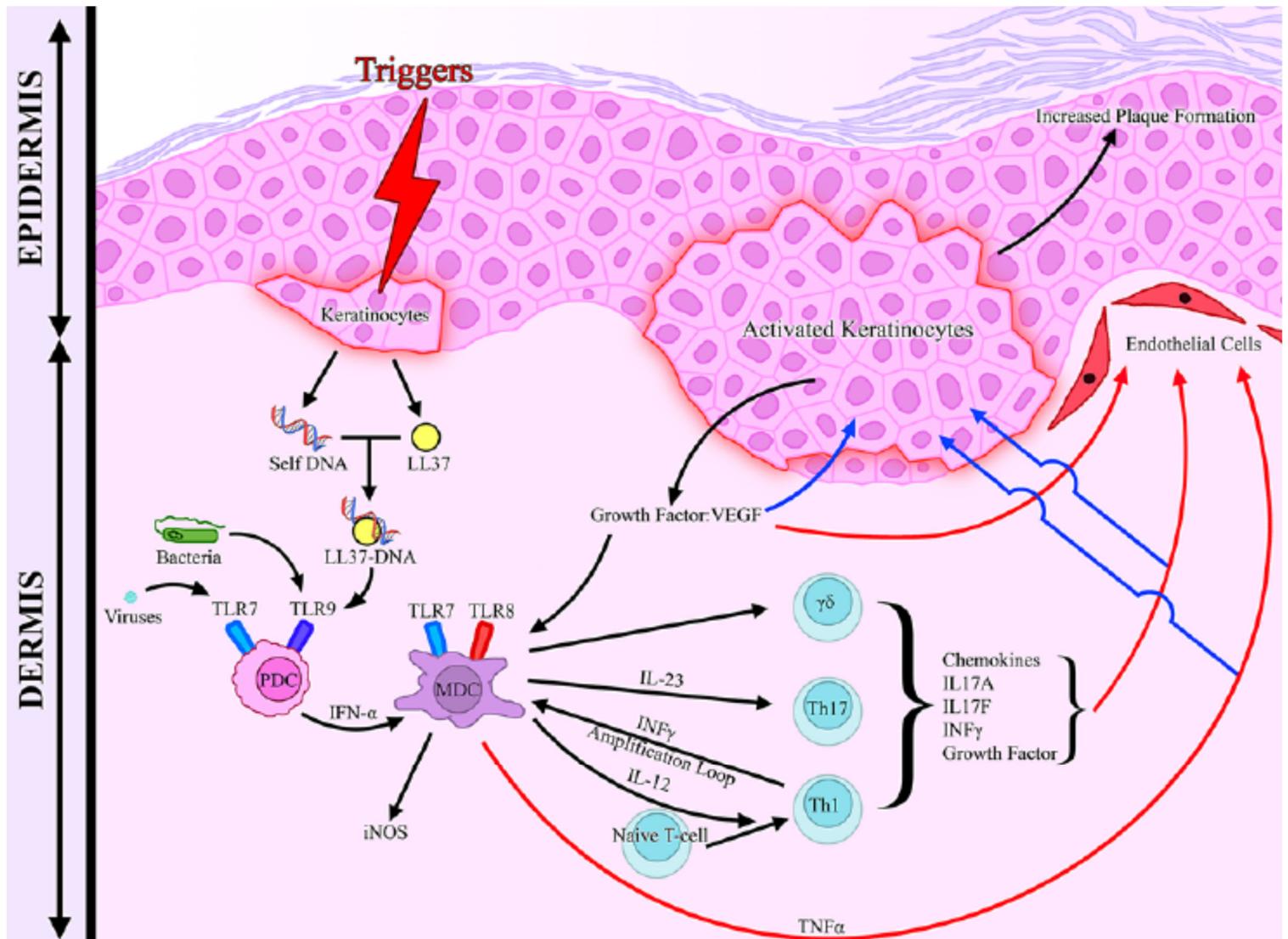


Fig.2 Résumé de la physiopathologie du déclenchement psoriasis, d'après (12). PDC: plasmacytoid dendritic cell; MDC: myeloid dendritic cells; LL-37: cathélicidine, peptide antimicrobien; TLR: toll-like receptor

2.5. Diagnostic clinique

Le diagnostic du psoriasis est essentiellement clinique.

Le recours à la biopsie cutanée est possible mais reste peu fréquent.



Fig 3. Lésion élémentaire de psoriasis

Collection du service de dermatologie de la Rabta

Le psoriasis est une dermatose caractérisée par une lésion dite élémentaire qui est une tache érythémato-squameuse, congestive bien délimitée desquamante (fig. 3). La présence d'un prurit au niveau de la lésion n'est pas systématique. La présentation clinique du psoriasis peut prendre 4 formes en fonction de la taille des lésions : (13)

- En plaques (Fig.4)
- En gouttes (Fig.5)
- Nummulaire (Fig.6)
- Généralisée

La localisation du psoriasis est assez caractéristique. En effet, on retrouve les lésions au niveau de zones de frottements et exposées aux traumatismes physiques (2,13):

- Les coudes et bords ulnaires des avant-bras
- Les genoux et régions pré-tibiales
- La région lombo-sacrée
- Les ongles (80 à 90% des patients atteints de psoriasis(15))(fig.7)
- Le cuir chevelu
- La paume des mains et plante des pieds



Fig 4.
Psoriasis en plaques
D'après (1).



Fig 5. Psoriasis en gouttes
Collection du service de dermatologie de la Rabta

Il existe trois formes dites graves, la première étant **le psoriasis pustuleux**. Il ne s'agit pas d'une surinfection bactérienne de lésions mais d'une pustulose amicrobienne. Souvent déclenchée par une corticothérapie, les formes localisées sont les plus fréquentes. Les formes



généralisées peuvent être mortelles. C'est une complication globalement rare. La seconde,

Fig 6. Psoriasis nummulaire
Collection du service de dermatologie de la Rabta

l'érythrodermie psoriasique qui se caractérise par une extension des lésions sur toute la peau. Peut démarrer brutalement avec une altération de l'état général, forte fièvre, pouvant également mettre en jeu le pronostic vital. Généralement c'est une complication qui se surajoute à un psoriasis déjà présent chez l'adulte. Elle existe sous forme sèche et sous forme « humide et œdémateuse » (13). La troisième est **le rhumatisme psoriasique**. Cette forme grave est présente dans 20 à 30% des psoriasis(13). C'est un rhumatisme inflammatoire différent de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante, qui touche les articulations centrales (+) et périphériques (+++), mais aussi les enthèses. Cette forme est caractérisée par de nombreuses atteintes extra-articulaires, notamment cardiovasculaires. Plus le psoriasis cutané est sévère, plus le risque de développer une arthrite psoriasique est élevé (5).

Le diagnostic est donc clinique, mais il est important de pouvoir éliminer d'autres pathologies qui aurait des signes cliniques ressemblants. Le diagnostic différentiel doit permettre d'éliminer :



Fig 7. Psoriasis Inguéal d'après (13)

- Pityriasis rosé de Gibert qui guérit spontanément
- Dermatite séborrhéique
- Eczéma chronique : l'aspect clinique est différent, et l'atteinte cutanée généralement inversée (essentiellement visage et plis).

2.6. Comorbidités

Le psoriasis est donc une maladie auto-immune, inflammatoire et chronique. De fait, on retrouve un grand nombre de comorbidités lié à cet état inflammatoire chronique, et l'aspect auto-immun de la pathologie. Les atteintes sont donc multiples :

○ **Cardiovasculaires : infarctus du myocarde, hypertension**

On observe une corrélation entre **infarctus du myocarde** et psoriasis, et ce même lorsque que le patient n'a pas d'autre facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (diabète, hypertension artérielle non contrôlée, tabac, etc...). Une étude japonaise entre 2011 et 2013 a étudié la corrélation entre l'IDM et le psoriasis chez des patients hospitalisés, avec un Odds-ratio de 1,87 ($IC_{95}=(1,26-2,6)$)(16). On retrouve ce lien avec **l'hypertension artérielle**, une méta-analyse de 24 études a

montré un OR de 1,58 (IC₉₅: 1,17-1,82) qui est corrélé avec la sévérité de la maladie.(5)

- **Métaboliques : obésité, diabète, dyslipidémie et syndrome métabolique**

Parmi ces comorbidités métaboliques, on retrouve l'**obésité**. Elle représente un cas un peu particulier car d'une part c'est un facteur de risque de développer la maladie (plus l'IMC est élevé plus le risque de développer la maladie est élevé)(5), et d'autre part elle peut être due à la pathologie. C'est également un facteur à prendre en compte dans les traitements. En effet certains médicaments voient leur cinétique modifiée et perdre en efficacité chez les obèses. Paradoxalement pour **le diabète**, ce n'est pas le type 1 qui est le plus fréquent, mais le type 2. En effet, on a observé une insulino-résistance corrélée à la sévérité du psoriasis. Les comorbidités du diabète sont également présentes (macro et microvasculaire)(5).

Des **dyslipidémies** caractérisées par une diminution des HDL-cholestérol sont également observées.(5)

L'ensemble obésité, hypertension, insulino-résistance/diabète et dyslipidémie correspond au **syndrome métabolique** qui par conséquent est une comorbidité du psoriasis.

- **Digestives : maladie de Crohn (MC), rectocolite hémorragique (RH), NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : stéatose hépatique)**

Les pathologies telles que la **maladie de Crohn** et la **rectocolite hémorragique** sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Dans ces pathologies on retrouve également cette notion d'auto-immunogénicité. La présence corrélée de ces pathologies avec le psoriasis s'explique par des similarités

dans la génétique et les mécanismes d'inflammation impliqués.(5) Ce lien est majoré pour la MC, d'après une étude de cohorte sur des femmes aux Etats-Unis a trouvé un risque supérieur de développer une maladie de Crohn (RR : 3,86 ; IC₉₅ = [2,23 ; 6,67]), et dans le même temps un risque relatif non significatif pour la RH (RR :1,17 ; IC₉₅ =[0,41 ; 3,36])(17).

On retrouve également une atteinte hépatique qui est corrélée au surpoids et au syndrome métabolique puisqu'il s'agit de la **stéatose hépatique**. Elle est favorisée par l'inflammation chronique, et notamment par des cytokines pro-inflammatoire retrouvées dans la physiopathologie du psoriasis : TNF- α , IL-6 et CRP (C-reactiv protein)(18).

- **Articulaires : Rhumatisme psoriasique**

Cette comorbidité est également une inflammation chronique, dont on ne guérit pas. Elle se manifeste et caractérise par une atteinte articulaire ou enthéséale. Plus le psoriasis cutané est sévère, plus le risque de développer un rhumatisme psoriasique est élevé(5). Pour son diagnostic, il faut pouvoir éliminer d'autres causes d'arthrites telles que la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, fibromyalgie, et les arthropathies cristallines (goutte par exemple). La présence d'une arthrite psoriasique n'est pas systématiquement associée à une atteinte cutanée. Le traitement de cette comorbidité peut différer de l'atteinte cutanée.

- **Oculaires : Uvéites**

En 1976, Lambert et Wright ont mis en évidence que 7,1% de 112 patients atteints de rhumatisme psoriasique avaient un historique d'uvéite. Cette corrélation a été mise en évidence dans différentes études(19).

- **Mentales : Dépression, anxiété, suicide**

En raison de l'impact négatif de la pathologie, et de nombreuses comorbidités, sur la qualité de vie des patients, une nouvelle problématique se présente aux spécialistes. En effet, une récente étude, réalisée dans 13 pays européens a mis en corrélation les angoisses, dépressions et pensées suicidaires avec les maladies de peau. Le lien est le plus évident avec le psoriasis. Dans cette étude, ont été étudié la dépression, l'anxiété, et les pensées suicidaires qui ont donnés chez les patients psoriasiques respectivement (entre parenthèses échantillons contrôle) 13,8% (4,3%), 22,7% (11,1%), et 17,3% (8,3%) avec une p-value<0.001 pour les tests des différences entre groupe malade et groupe contrôle(20). Cette problématique devrait être plus explorée par les professionnels de santé lors de l'accompagnement des patients.

2.7. Traitements

Le prise en charge va dépendre du degré de sévérité de la pathologie. On évalue la gravité de l'atteinte selon deux critères de notation, l'un la surface du corps touchée (BSA : Body Surface Area), en pourcentage avec une mesure 1% correspondant à une paume de main. L'autre indice de gravité est un score clinique qui va de 0 (pas de psoriasis) à 72 (psoriasis le plus sévère), le PASI (Psoriasis Area Severity Index). Ensuite on définit 3 stades de sévérité :

- Léger : <3% BSA (Body Surface Area), avec une atteinte faible sur la qualité de vie du patient. Peut être traité avec des thérapie locales uniquement.

- Modéré : 3% à 10% de BSA, avec une atteinte significative sur la qualité de vie des patients, que ce soit à cause de la localisation ou de l'étendue de la pathologie. Peut justifier l'introduction de traitements systémiques
- Sévère : >10% BSA, avec une qualité de vie très dégradée. Stade non-contrôlé par traitements locaux, nécessite le plus souvent des thérapies systémiques biologiques. (21)

Les traitements actuellement disponibles ne permettent pas une guérison, mais de réduire l'extension de la maladie, l'inflammation et à terme son impact sur la qualité de vie des patients. La réponse aux traitements est évaluée par une amélioration des scores cliniques tels que le BSA et le PASI. Les traitements évoqués ici ne vont concerner que le psoriasis pas les comorbidités qui peuvent lui être associées.

2.7.1. Traitements locaux

Les traitements locaux seuls concernent les formes légères, ils peuvent également être associés à des traitements systémiques pour les formes modérées à sévères.

- **Traitements non-médicamenteux** : Dans un premier temps, on peut proposer des traitements non-médicamenteux en hydratant la peau. En effet cela permettrait de réduire l'hyperprolifération des kératinocytes. De plus, cette hydratation améliorerait la pénétration des traitements médicamenteux lorsqu'ils sont associés. On parle au conditionnel car deux études ont comparé l'aloë Vera à un placebo dont l'une montrait une amélioration significative pour les patients traités à l'aloë vera, et l'autre aucune amélioration (22).

- **Dermocorticoïdes** : C'est le traitement local de référence. On l'utilise en première intention pour les psoriasis léger, parfois en association avec un agent kératolytique : l'acide salicylique. Les corticoïdes vont agir localement en réduisant l'inflammation par production de lipocortine-1 (protéine anti-inflammatoire) et l'infiltrat lymphocytaire (entraîne une inhibition de synthèse des lymphocytes T, et diminution de la perméabilité vasculaire qui réduit l'afflux de des leucocytes sur le site lésé). C'est un traitement que l'on essaie d'éviter sur le long terme en raison de nombreux effets indésirables (23).

Arsenal disponible (formes galéniques disponibles) :

Bétaméthasone (crème, pommade, lotion), clobétasol (crème, mousse, shampooing, gel), hydrocortisone (crème hydrophile, crème lipophile, lotion), difluprednate (crème), fluticasone (pommade), désônide (crème), diflucortone (crème, pommade), acide salicylique et bétaméthasone (lotion, pommade).

- **Analogues de vitamine D3** : les analogues de la vitamine D3 sont également des options de choix dans les traitements topiques que ce soit en mono- ou bithérapie. On les utilise majoritairement pour le psoriasis en plaque, notamment du cuir chevelu. Ces analogues de vitamine D3 réduisent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, tout en inhibant l'activité des lymphocytes T.

Arsenal disponible (formes galéniques disponibles) :

Tacalcitol (émulsion pour application cutanée, pommade), calcitriol (pommade), calcipotriol (crème, pommade), et une association bétaméthasone et calcipotriol (gel, pommade, mousse cutanée).

Les associations de dermocorticoïdes et d'analogue de vitamine D3 (bétaméthasone et calcipotriol) se sont montrées plus efficaces que n'importe quelle monothérapie.

- **Acide salicylique** : l'acide salicylique est utilisé comme kératolytique. En effet, il va entraîner une desquamation des cornéocytes en provoquant une dissolution du ciment cellulaire et une diminution du pH local, qui réduit la cohésion du stratum corneum. L'acide salicylique inactive le calcipotriol donc on ne peut les associer en bithérapie (22).

2.7.2. Photothérapie

La photothérapie a été introduite dans les années 1970(24), sur un constat assez simple qui est l'amélioration des lésions après une exposition au soleil (70% des patients voient leur état s'améliorer après exposition au soleil)(25). Encore utilisée de nos jours, on distingue deux types de thérapies : UVA thérapie qui nécessite l'utilisation d'un agent photosensibilisant (psoralène) par voie orale ou appliquée localement (appelé PUVA thérapie, qui est donc une photochimiothérapie) avec l'utilisation d'un spectre de 320 à 340 nm, et UVB thérapie, dont le spectre utilisé est de 290 à 320 nm, et plus spécifiquement, on utilise NB-UVB (narrow-band UV-B) avec un spectre de 311 à 312 nm (26).

Le principe de base de la photothérapie, est une modulation des cascades immunitaires causée par l'absorption des UV par les chromophores de la peau. Les

dommages provoqués par les UV sur les membranes cellulaires et l'ADN vont entraîner une apoptose des kératinocytes, une réduction des cellules de Langerhans, de l'activité des lymphocytes Th1, l'inactivation de certaines protéines cellulaires, la production de cytokines qui expliquent les effets anti-inflammatoires, anti-hyperproliférative, et immunosuppressive de la photothérapie (24,27).

En France, la photothérapie est prescrite en première intention pour le *psoriasis vulgaris* étendu à plus de 40% de la surface corporelle (critère d'éligibilité), mais aussi de l'état psychique du patient et du ratio bénéfice/risque comparé aux autres alternatives (27). C'est un traitement efficace parce que 86% des patients traités par photothérapie voient leurs lésions diminuer (25). Comme tout traitement, on retrouve des effets indésirables imputables à l'exposition aux UV. En effet, peuvent apparaître précocement des prurit, assèchement de la peau qui disparaissent après application d'émollients. En revanche, on va également retrouver des effets indésirables plus tardifs, qui sont beaucoup plus problématiques et, la raison pour laquelle on ne peut à priori pas dépasser 200 séances (PUVA) ou 250 séances (UV-B) sur une vie (27,28). Ces effets indésirables à long terme sont : cancers cutanés (majorés dans le cadre de PUVA thérapie et de UV-B thérapie suite à une PUVA thérapie), risques de cataracte photo-induite. Les effets carcinogènes de ce traitement sont bien connus et identifiés. Les types de cancers les plus fréquents seraient les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes basocellulaires(27). Cependant, en termes d'incidence et de doses limites, on se base sur des modèles mathématiques faute de recul suffisant. La photothérapie est également indiquée dans d'autres dermatose. En revanche les séances sont particulièrement

chronophages, et contraignantes pour les patients. Ceci se traduit par une diminution constante du nombre de patients traité ainsi depuis 2010, passant de 28 000 à 21 000 en 2016 (29). Malgré cela, la photothérapie reste toujours un traitement privilégié pour le psoriasis en plaque étendu.

2.7.3. Traitements systémiques non biologiques

Ces traitements sont utilisés en première intention pour les psoriasis modérés à sévères, lorsque les traitements locaux ne sont pas adaptés. Ces traitements sont divisés en deux catégories : les rétinoïdes, représentés par l'acitrétine, et les immunosuppresseurs, dont le méthotrexate et la ciclosporine.

Acitrétine : On parle du traitement de première intention. C'est un dérivé rétinoïde synthétique (dérivé de vitamine A) qui agit sur des récepteurs nucléaires qui se comportent comme des facteurs de transcription pour des segments spécifiques d'ADN. Dans le psoriasis, ceci normalise la prolifération, différenciation des kératinocytes. L'acitrétine possède également des propriétés immunomodulatrices par inhibition des cellules endothéliales micro-vasculaire et de la migration des neutrophiles. A noter que c'est un médicament extrêmement tératogène qui doit être manié avec précaution chez les femmes en âge de procréer(30). C'est un traitement systémique qui se prend par voie orale.

Méthotrexate (MTX): Utilisé en seconde intention en cas de non réponse à la photothérapie ou aux rétinoïdes, mais avant les traitements biologiques. Le méthotrexate est une molécule aux multiples propriétés : cytotoxiques, immunomodulatrices, et anti-inflammatoires. C'est un médicament très utilisé dans les pathologies auto-immunes (psoriasis, rhumatisme psoriasique, et polyarthrite rhumatoïde). Le MTX est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe compétitivement la dihydrofolate réductase (DHFR) et la thymidylate synthétase (TS) enzymes clés dans la synthèse de bases puriques et pyrimidiques, donc la synthèse d'ADN(31). Le mécanisme des effets anti-inflammatoires ne sont pas encore complètement élucidés mais seraient liés à l'excrétion d'adénosine par les cellules après administration de MTX (32). C'est un médicament qui peut se prendre par voie orale, ou bien sous-cutanée.

Ciclosporine : C'est un médicament immunosuppresseur d'origine fongique qui va fixer des protéines intracellulaires, les immunophilines. Ce complexe ciclosporine-immunophiline inhibe la calcineurine. Ceci va impacter l'immunité cellulaire, ainsi que la lignée des lymphocytes T par inhibition de production du T-Cells Growth Factor. L'inactivation de la calcineurine va déphosphoryler un facteur de transcription (NF-AT) et empêche la translocation de celui-ci dans le noyau ce qui bloque la libération de l'interleukine 2 et contribue à l'effet anti-inflammatoire de la molécule (33). C'est un traitement qui se prend par voie orale. C'est un traitement à ne pas prendre sur une trop longue période du fait de sa néphrotoxicité.

Apremilast : Commercialisé sous le nom Otezla® par Celgene, il s'agit d'une médication orale non biologique mise sur le marché récemment (2015), qui utilise un mécanisme d'action différent de celui du MTX ou de la ciclosporine (34). Il est par conséquent indiqué en 2^{ème} voire 3^{ème} intention en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements précédemment cités (traitements locaux, photothérapie, MTX, ciclosporine). Ce mécanisme d'action innovant est l'inhibition de la phosphodiesterase 4 (PDE4). Cet enzyme joue un rôle majeur dans la régulation de la sécrétion de médiateurs pro et anti-inflammatoire. La PDE4 inhibe la dégradation de l'AMPc intracellulaire, qui va entraîner une diminution de sécrétion de TNF- α , interféron- γ et d'interleukine-23. (34) Or il s'agit de médiateurs clés dans la physiopathologie du psoriasis ce qui rend ce traitement innovant et efficace.

2.7.4. Traitements biologiques

Ces traitements biologiques sont des biomédicaments. On parle de « biomédicaments » car ce sont des médicaments qui sont synthétisés par des organismes vivants. On les classe en trois types :

- Protéines thérapeutiques (hormones (insuline, hormones de croissances), protéines de fusion(etanercept), enzymes (altépase, laronidase), cytokines (interféron- β))
- Anticorps (adalimumab, rituximab...)
- Vaccins (vaccin hépatite B, poliomyélite)

Ces traitements biologiques existent depuis près de trois décennies, la première AMM délivrée pour un biomédicament l'a été en 1982 pour un vaccin inactivé contre

la poliomyélite.(35) Ces médicaments sont donc utilisés pour traiter tous types de pathologies. Le premier anticorps monoclonal commercialisé était le muromonab en 1986 contre le rejet de greffe aux Etats-Unis (36).

Dans le traitement du psoriasis, l'arsenal thérapeutique est actuellement composé d'anticorps monoclonaux et d'une protéine de fusion. Ceux-ci vont cibler spécifiquement les cytokines clés de la cascade inflammatoire observés dans la physiopathologie. Ces anticorps vont donc interagir avec le tumor-necrosis factor- α (TNF α), les interleukines 12, 17 et 23.

2.7.4.1. Anti-TNF α

Les anticorps anti-TNF qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe à l'heure actuelle sont l'**adalimumab** (Humira®, Amgevita®, Idacio® etc...) en injection sous-cutanée, et l'**infliximab** (Inflixtra®) en injection intra-veineuse, et le **certolizumab** (Cimzia®). Un récepteur soluble du TNF- α est également disponible, l'**étanercept** (Enbrel®).

Les mécanismes d'action de ces biomédicaments ne sont pas identiques. En effet, l'infliximab et l'adalimumab partagent un même mécanisme d'action. Il consiste à capter le TNF- α soluble et lié aux membranes cellulaires (37).

L'etanercept a été la première protéine recombinante autorisée dans le traitement du psoriasis aux Etats-Unis, en 2004. C'est un récepteur soluble recombinant du TNF- α (deux domaines extracellulaires du récepteur endogène) qui lie le TNF- α soluble et lié, associé à un fragment Fc d'IgG humaine. C'est un médicament qui se comporte comme un inhibiteur compétitif du TNF- α (37).

2.7.4.2. Anti-IL 12/23

Ce sont des anticorps monoclonaux. Ils s'appellent **Ustekinumab** (Stelara®) et **Guselkumab** (Tremfya®).

L'**ustekinumab** est un anticorps monoclonal IgG1 relativement récent, qui a été « crée » grâce aux avancées des connaissances de la physiopathologie des maladies inflammatoires auto-immunes, et notamment le psoriasis. Cet anticorps a été immédiatement indiqué dans le psoriasis grâce à son mode d'action innovant et différent des autres biomédicaments sur le marché. En effet, il cible les IL-12 et IL-23, qui sont des cytokines très importantes dans la physiopathologie(37). C'est un médicament particulièrement intéressant du fait de sa posologie. En effet, elle est d'une dose initiale, puis une autre à la 4^{ème} semaine, pour la phase d'induction, et en phase d'entretien une fois toutes les 12 semaines (38).

Guselkumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie à la sous-unité p19 de l'IL-23. Sa posologie est également intéressante puisque les doses initiales sont comme pour ustekinumab, puis une fois toutes les 8 semaines.

2.7.4.3. Anti-IL-17

Ce sont également des anticorps monoclonaux. Ils s'appellent **Secukinumab** (Cosentyx®), **Ixekizumab** (Taltz®), **Brodalumab** (Kyntheum®). Secukinumab a été le premier anticorps anti-IL-17 approuvé par la FDA, en 2015. C'est un anticorps monoclonal humain, de type IgG1, dirigé contre l'IL-17A. Les données en font un médicament très efficace, et même plus efficace que l'etanercept et l'ustekinumab à court terme (39).

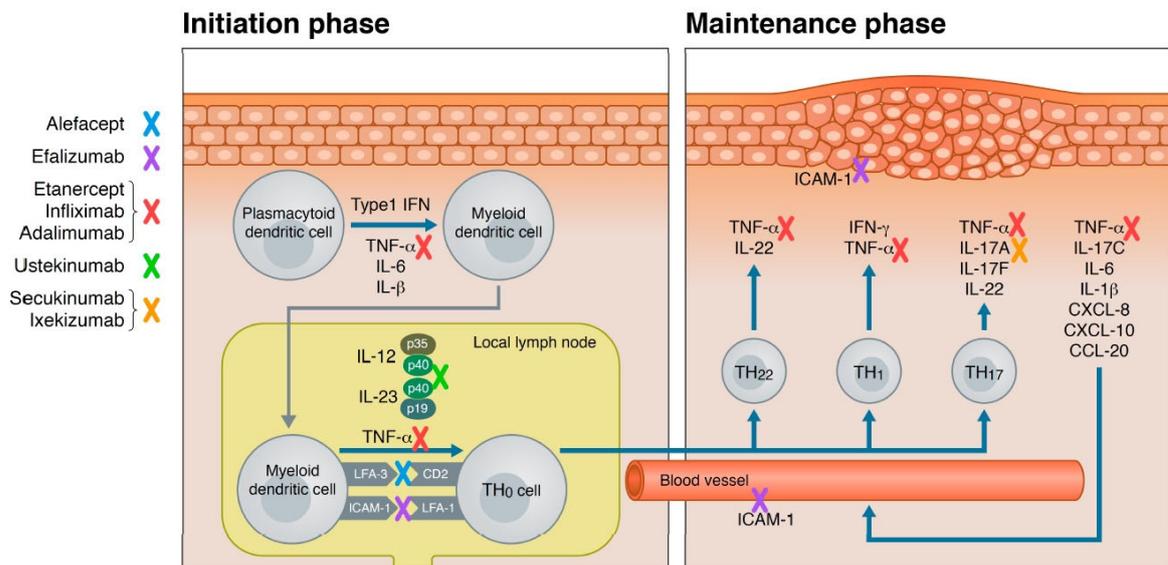


Fig.8 : Résumé des cibles des biotherapies indiquées dans le psoriasis d'après (33). IFN: interféron TNF: Tumor necrosis factor IL: Interleukine LFA: Lymphocyte function-associated antigen CD: Cluster of differentiation ICAM: Intercellular adhesion molecule CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand CCL: Chemokine (C-C motif) ligand d'après (37).

N.B : L'alefacept et l'efalizumab ne sont plus sur le marché actuellement.

L'ensemble des traitements exposés ci-dessus sont disponibles pour traiter la forme cutanée du psoriasis. Il existe une deuxième forme de la pathologie qui est à la fois un comorbidité et une forme grave : le rhumatisme psoriasique.

3. Le rhumatisme psoriasique

3.1. Introduction

Le rhumatisme psoriasique est une atteinte particulière du psoriasis qui peut se déclencher à tout âge avec un risque majoré entre 40 et 50 ans (40). Considérée à la fois comme une comorbidité et une forme grave de l'atteinte cutanée, elle diffère de celle-ci par sa localisation, retentissement sur la vie du patient, et prise

en charge thérapeutique. D'un point de vu épidémiologique, une récente méta-analyse à mis en évidence une prévalence de 0,13% dans la population(41). Ces résultats sont seulement une tendance en raison de la multitude de méthodes d'analyses dans les études de cette méta-analyse. Dans la population de patients atteints de psoriasis, en considérant seulement des études qui évaluent le diagnostic d'arthrite psoriasique sur des critères rhumatologiques, la prévalence est estimée entre 5,94 et 25%(42). Auparavant, l'attention des différentes études s'était essentiellement concentrée sur les articulations et les lésions cutanées en omettant les enthèses (zone anatomique située au niveau de l'ancrage du tendon dans la région ostéo-périostée), mais ces dernières années d'importantes avancées ont permis de mettre en évidence leurs atteintes.

3.2. Physiopathologie

La maladie se déclenche en raison d'une association génétique et environnementale de facteurs déclencheurs/de risque. Les facteurs de risque identifiés sont les mêmes que pour le psoriasis (tabac, obésité, traumatisme ou stress, et les infections à streptocoques). Un lien a également été fait entre une infection à VIH et le rhumatisme psoriasique, il met en lumière le rôle de l'infection et des lymphocytes T. (43)

Les facteurs déclenchants, provoquent une angiogenèse (création de nouveaux vaisseaux) au niveau du tissu synovial et une activation de cellules endothéliales. Ceci entraîne un afflux de globules blancs (facilité par les nouveaux capillaires) dans l'articulation. Les cellules dendritiques jouent un rôle clé dans l'activation de

lymphocytes T (notamment Th1 et Th17) qui sécrètent des cytokines pro et anti-inflammatoires. Le rôle des lymphocytes B n'est pas clairement identifié dans la pathologie mais ils présenteraient les antigènes aux lymphocytes T. Les cytokines Il-12, Il-23 et TNF α ont un rôle clé dans le maintien de l'inflammation et dans l'activation des synoviocytes, chondrocytes, ostéoblastes et ostéoclastes. L'atteinte articulaire est due à la sécrétion de métalloprotéases par les synoviocytes qui attaquent les collagènes, protéoglycanes du cartilage. Cette dégradation du cartilage et l'apoptose des chondrocytes entraînent des lésions permanentes visibles en radiographie par une réduction de l'espace articulaire. En plus des lésions cartilagineuses, les cytokines activent les ostéoclastes matures qui érodent l'os au niveau de la marge articulaire. L'IL-17 n'active pas directement les ostéoclastes, mais stimule la production de RANKL par les ostéoblastes, ce qui provoque une ostéoclastogénèse. Paradoxalement, l'IL-22, stimule les ostéoblastes, et contribue à cette particularité du rhumatisme psoriasique qui associe au niveau en particulier au niveau des petites articulations atteintes des lésions structurales de formation et d'érosion osseuse (43).

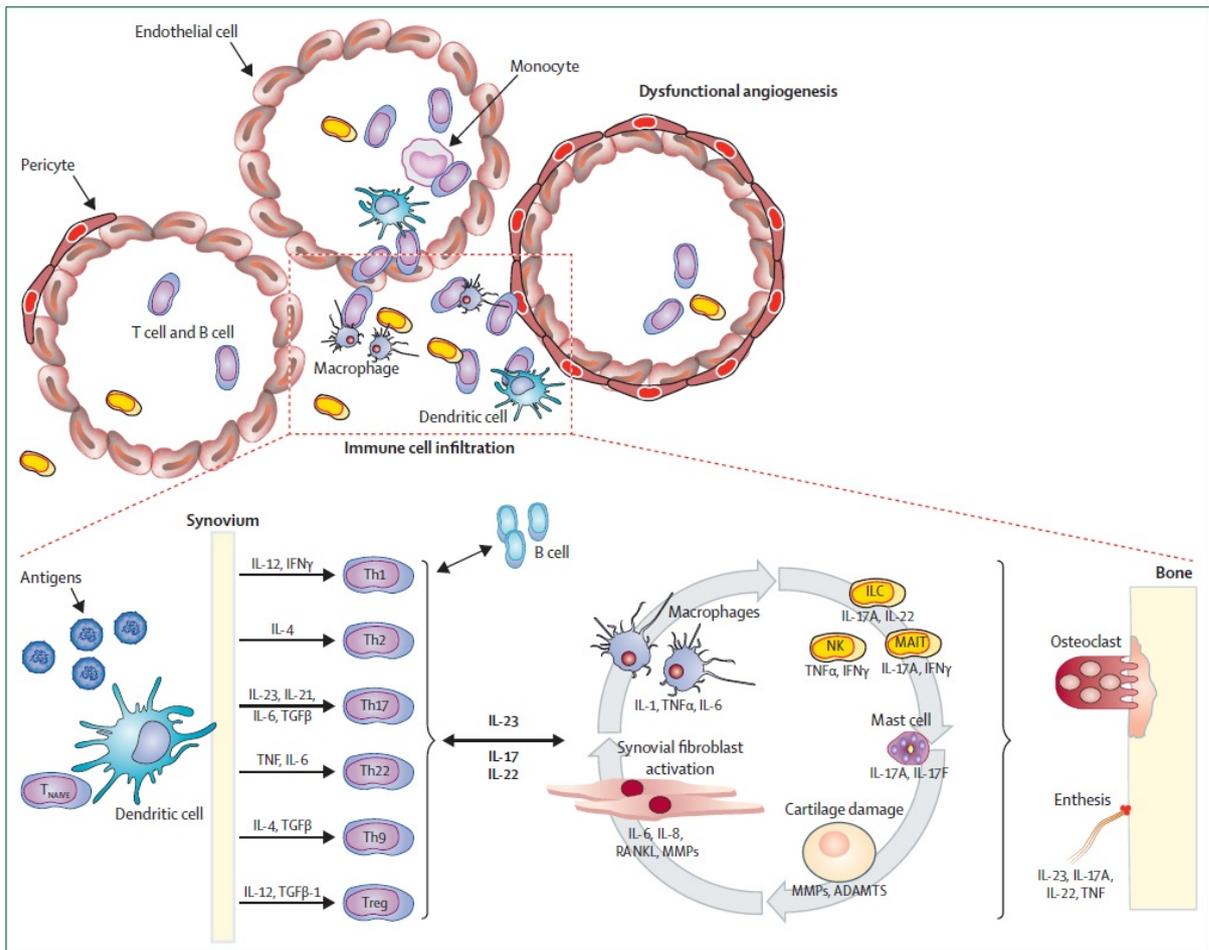


Fig. 9 : Résumé de la physiopathologie du rhumatisme psoriasique d'après (40). IL: Interleukine ; T cell: lymphocyte T ; B cell: Lymphocyte B ; IFN: interféron ; TNF: Tumor necrosis factor.

3.3. Diagnostic

3.3.1. Clinique

D'un point de vue clinique, il s'agit d'un rhumatisme qui a été classé dans la catégorie des spondylarthropathies du fait d'une possible atteinte axiale associée, de ses caractéristiques anatomo-pathologiques, et de la présence de certains antigènes HLA de classe I (44).

Le rhumatisme psoriasique a des particularités qui en font un rhumatisme inflammatoire bien particulier dans les formes habituelles.

Il y a parfois des rhumatismes frontières entre PR et PsA (rhumatisme psoriasique). L'arthrose érosive des doigts est parfois difficile à différencier d'un PsA, surtout si un le patient présente un psoriasis !

90% des PsA ont un psoriasis cutané associé soit pré existant (75%) soit apparaissant en même temps (15%) et dans 10% environ des cas, le rhumatisme précède l'apparition du psoriasis. Il est intéressant de noter que classiquement certaines localisations du psoriasis (cuir chevelu, pli interfessier, ongles) sont plus souvent présentes dans le PsA.

Le PsA se manifeste par des douleurs, des raideurs, des gonflements et une sensibilité des articulations et des enthèses (45).

Les manifestations articulaires sont hétérogènes et se font pas poussées.

Plusieurs types de manifestations peuvent rencontrées :

- Atteinte des articulations inter phalangiennes distales (IPD) des mains et des pieds (10-15%)
- Polyarthrites séronégatives (facteurs rhumatoïdes et AC anti-CCP absents) qui peuvent être symétriques ou non (20%)
- Mono ou oligoarthrites asymétriques (par exemple poignet droit et genou gauche) (15 à 40%)
- Axiales (thorax antérieur, côtes, colonne, sacro-iliaques (20%) dans la moitié des cas de ces formes à présentation axiale il existe une atteinte articulaire périphérique associée

- Formes sévères avec arthrites mutilantes qui sont beaucoup plus rares
- Les autres manifestations rhumatologiques concernent les ongles avec atteinte de l'os adjacent (par exemple au niveau des orteils (onycho pachydermo périostite), elle prédomine au niveau du gros orteil)(44,46)

3.3.2. Biologique

Il n'y a aucune spécificité biologique du PsA, contrairement à ce qui habituellement rencontré dans la PR (Facteurs rhumatoïdes et Ac anti-CCP (anticorps Anti-Peptide Citrulliné))

Malgré tout, pour complexifier certains diagnostics, Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans 3 à 11% des PsA, contre 60 à 93% des PR. Et l'anticorps anti-CCP est retrouvé dans 5 à 10% des PsA contre 71 à 97,5% des PR (44).

3.3.3. Radiographique

Les lésions à la radiographie sont assez caractéristiques avec association d'érosions et de signes de reconstruction, et en cas d'évolution importante une véritable destruction articulaire

Il faut réaliser des clichés des mains et des poignets de face, des pieds de face et de profil, mais également au niveau des lésions symptomatiques pour établir un diagnostic(44).

3.3.4. Autre imagerie

En cas de doute clinique, il est possible de faire une échographie voire une IRM pour rechercher des atteintes articulaires et/ou des enthésopathies inflammatoires (44).

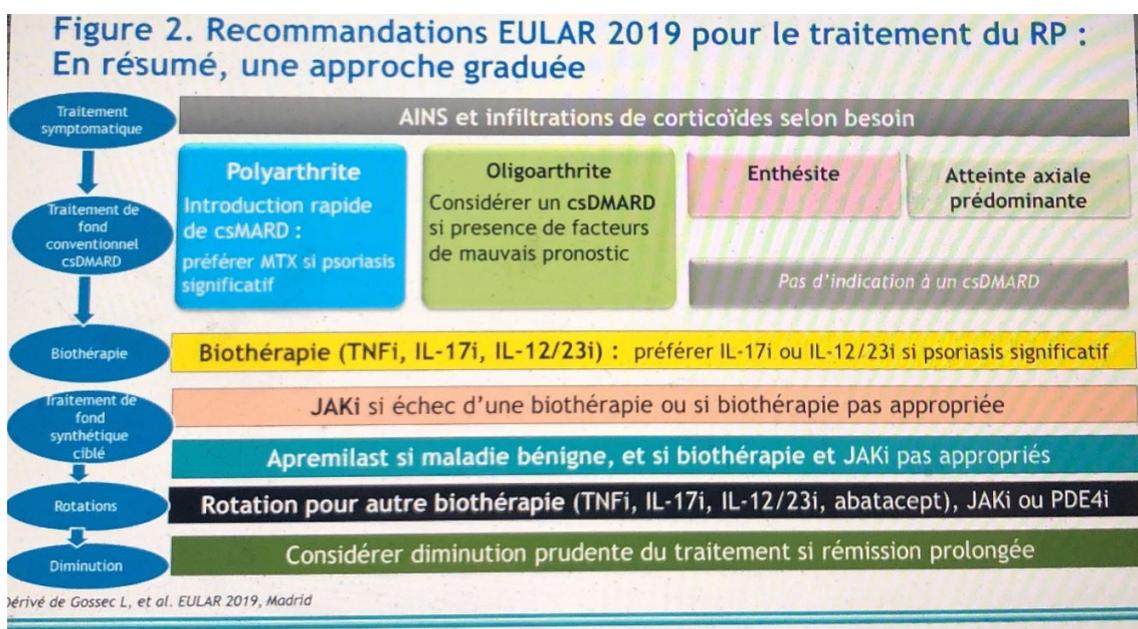
Un autre outil d'aide au diagnostic a été élaboré, c'est le score CASPAR (CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis). Un patient répond aux critères CASPAR s'il présente une atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique) et un score d'au moins trois points sur les critères des cinq catégories ci-dessus. Bien noter que la présence d'un psoriasis au moment de l'observation compte pour deux points (47)

Critères de classification diagnostique *classification criteria for psoriatic arthritis* (CASPAR).

	Points
Preuve d'un psoriasis actuel, d'un antécédent personnel de psoriasis ou d'une histoire familiale	
Lésion cutanée ou lésion du scalp de psoriasis diagnostiqué par un médecin à l'examen physique	2
Antécédent de psoriasis rapporté par le patient ou un médecin	1
Histoire familiale de psoriasis au premier ou second degré	1
Atteinte unguéale	
Lésions de dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique, incluant onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose	1
Absence de facteur rhumatoïde	
Recherche de FR négative par une quelconque technique, à l'exception du test du latex ; de préférence par Elisa ou néphélobimétrie	1
Présence ou antécédent de dactylite	
Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin	1

Antécédent de dactylite reconnue par un médecin	1
Aspect radiologique de construction osseuse	
Présence juxta-articulaire de signes radiographiques de construction osseuse (radiographies des mains et des pieds)	1

3.4. Traitements



Pour traiter cette atteinte articulaire l'arsenal thérapeutique à disposition est varié. Comme pour la forme cutanée, il est composé de médicaments non-biologiques, et de biomédicaments. Le traitement doit prendre en compte la présence ou non de psoriasis ainsi que les comorbidités. La prise en charge du rhumatisme psoriasique est donc pluridisciplinaire, en recherchant une double action (dermatologique et rhumatologique).

3.4.1. Traitements non-biologiques

Pour traiter le PsA, les médicaments sont ceux utilisés dans le psoriasis, mais également dans la polyarthrite rhumatoïde. En effet, les traitements de première intention sont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) couplés si besoin à des injections de corticoïdes intra articulaires.

L'échec de cette stratégie initiale amène à prescrire des CsDMARDs (conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drug), la plus utilisée d'entre elle étant le méthotrexate, qui par ailleurs n'a aucun intérêt dans les formes uniquement axiales ou enthésitiques

3.4.1.1. Anti-inflammatoires

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens : ces anti-inflammatoires non-stéroïdiens vont entraîner une diminution des symptômes dans les formes légères en cas de poussées. En revanche ils ne permettent pas d'empêcher la dégradation structurale (48)

3.4.1.2. CsDMARDs

Ces médicaments sont très utilisés en première intention. En effet, le médicament de référence est le méthotrexate.

Méthotrexate : Utilisé à la fois dans les formes sévères de psoriasis, mais aussi de polyarthrite rhumatoïde. Il agit sur la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme clé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il agit de manière ciblée contre les tissus en prolifération ce qui lui évite de s'attaquer au tissu sain. Dans les études réalisées, il n'a en revanche pas été démontré d'effet structural

comparé aux d'autres traitements. Ce médicament peut présenter, une hépatotoxicité, voire une toxicité hématologique et pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse). Son utilisation doit s'accompagner d'un suivi clinique et biologique régulier. (48).

Léflunomide : c'est une prodrogue, dont le métabolite va inhiber la prolifération et l'activation des lymphocytes T en inhibant la synthèse de novo de pyrimidines. On lui connaît une activité secondaire d'inhibiteur de tyrosine kinase (49). C'est un médicament également indiqué dans la PR.

Sulfasalazine : elle est très rarement utilisée. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais on sait qu'elle a une action anti-inflammatoire grâce à son action sur la voie de la lipo-oxygénase 5. C'est un médicament indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi dans la maladie de Crohn. Avec ce médicament, il y a un risque de leucopénies voire d'agranulocytoses (48). La ciclosporine, azathioprine et les anti-malariques ne sont plus utilisés actuellement.

3.4.1.3. Inhibiteur de la phosphodiesterase 4

Actuellement un seul médicament sur le marché. C'est le même que pour le psoriasis, l'aprémilast. Il se prend par voie orale et est donné en seconde intention comme dans le psoriasis et si un traitement biologique voire un JAK inhibiteur ne sont pas recommandés ou indiqués.

3.4.2. Traitements biologiques (bDMARDs)

Les traitements biologiques sont globalement les mêmes que pour le psoriasis, à quelques exceptions près. Les médicaments disponibles sont des anti-TNF α

(adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab), des Anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) anti-IL 12/23 (Ustekinumab). Les exceptions évoquées sont donc le guselkumab (anti-IL 23) et le brodalumab (anti-IL 17RA, essais interrompus à cause d'effets secondaires) qui sont uniquement indiqués dans le Psoriasis. Il existe également un anti-TNF α qui est exclusivement indiqué dans le PsA : golimumab. (48)

Golimumab : c'est un anticorps monoclonal humain qui cible le TNF- α commercialisé par Janssen. L'indication pour PsA date de 2009 pour les Etats-Unis. Il est injecté par voie sous-cutanée, une fois par mois. Il a démontré un bénéfice dans le traitement de la pathologie d'un point de vue clinique (effet sur ACR20, qui est un score clinique amélioré de 20% avec le traitement) (ACR : American College of Rheumatology). Le score ACR est utilisé pour évaluer les atteintes cliniques des pathologies rhumatologiques, et donc sert de repère pour évaluer l'efficacité clinique des traitements. (48)

Certolizumab : C'est un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé. Il est commercialisé par UCB Pharma. Cet anticorps est le dernier à avoir obtenu l'indication pour le PsA. Il est également indiqué dans le psoriasis. Il est particulier car il s'agit en réalité d'un fragment Fab humanisé et d'un polymère de polyéthylène glycol. Ceci allonge donc la demi-vie du médicament ce qui réduit la récurrence des injections à une ou deux toutes les 4 semaines. L'absence de fragment Fc prévient la fixation du complément et la cytotoxicité régulée par des anticorps. Cet anticorps a une activité qui inhibe la sécrétion de TNF α , mais aussi

d'IL-1 β par les monocytes. Sa répartition dans les tissus inflammés est également améliorée par rapport à l'adalimumab ou l'infliximab (50).

3.4.3. Traitements émergents

Actuellement, certains industriels travaillent sur de nouvelles cibles, ou de nouveaux anticorps. Les nouvelles cibles étudiées sont les Janus kinases (JAK). Ce sont des tyrosines kinases, qui ne sont pas des récepteurs et qui transmettent les signaux issus de la fixation de la cytokine sur son récepteur membranaire à l'activateur de la transcription qui est une protéine STAT (Signal-Transducer and Activator of Transcription). Par exemple l'IL-21, utilise le signal de transduction JAK-STAT, et joue un rôle clé dans l'activation des lymphocytes T (48,51). On connaît 4 JAK (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2). Bien que moins sélectives, ces molécules ont montré un bénéfice dans le traitement des pathologies inflammatoires sur le long terme (51). Les molécules qui nous intéressent sont tofacitinib et filgotinib.

Tofacitinib (Xeljanz®): Premier inhibiteur de JAK disponible et indiqué pour la PR sur le marché US, le deuxième sur le marché français. Il est commercialisé par Pfizer. C'est un inhibiteur de JAK1 et JAK3, et dans une moindre mesure JAK2. On a su démontrer que beaucoup de cytokines pro-inflammatoires dépendaient de JAK1 (d'où l'efficacité dans la PR de ce traitement). En revanche, l'inhibition de JAK2 provoquerait des anémies par une modulation des signaux de l'hématopoïèse (51). C'est un traitement qui se prend par voie orale deux fois par jour.

Filgotinib : Pas encore sur le marché, c'est un médicament encore en phase d'évaluation. Son indication sera également pour la PR et le PsA. Sur clinicaltrials.gov, on recense 34 essais, en cours ou terminés sur cette molécule. Les indications testées pour les phases III sont le PsA, la PR, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, les néphropathies lupiques, la spondylarthrite ankylosante, et uvéite non infectieuse.

Bimekizumab : c'est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui se lie à l'IL-17A et à l'IL17F. Son développement s'est basé sur le constat d'une similarité supérieure à 50% entre ces deux interleukines, mais également sur le fait que l'on pouvait trouver des homodimères d'IL-17A ou d'IL-17F mais également d'hétérodimères IL-17A et IL-17F. Le rôle de ces cytokines a été identifié. Elles jouent un rôle dans l'amplification de l'inflammation en coopérant avec d'autres cytokines pro-inflammatoire. C'est en partant de ce postulat que l'IL-17F contribuait à l'amplification de l'inflammation en plus de IL-17A que l'idée de développer un anticorps qui bloquerait les deux est né (52).

Risankizumab : C'est un anticorps monoclonal humanisé dont le mécanisme d'action est similaire au guselkumab. En effet, c'est une immunoglobuline anti-IL 23, mais qui lie la sous-unité p19. (Contrairement à l'ustekinumab qui lie la sous-unité p40, commune aux IL-23 et IL-12).

L'efficacité du risankizumab à court terme a été évaluée dans une phase 3 vs ustekinumab vs placebo. Le premier paramètre d'évaluation était le pourcentage de patients qui complétaient PASI90 au bout de 16 semaines. Respectivement pour risankizumab et ustekinumab 75,3% et 42% (p-value<0.0001). Sur cette

étude, on observe une supériorité du risankizumab, mais c'est un anticorps qui est encore en développement (co-développement par Boringher Ingelheim® et Abbvie®). Sur clinicaltrials.gov, 29 études sont enregistrées, pour psoriasis, MICI, dermatites, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique (53).

4. Adalimumab

4.1. Introduction

L'Adalimumab est médicament initialement commercialisé sous le nom d'Humira® par l'entreprise américaine Abbvie®. Ce médicament vedette a été mis sur le marché US en 2002 et UE en 2003 (54). Il bénéficie actuellement de nombreuses indications en Europe : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis en plaque, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, et arthrite juvénile polyarticulaire, uvéite non-infectieuse et l'hydrosadénite suppurative (54).

4.2. Pharmacologie

L'adalimumab bloque spécifiquement le TNF- α et empêche la liaison de celui-ci aux sous-unité p55 et p75 des récepteurs cellulaires. *In vitro*, il lyse les cellules qui exprime le TNF en surface. A noter que l'adalimumab ne lie pas la lymphotoxine (TNF- β). D'un point de vue pharmacodynamique, après injection on observe une diminution de la concentration de la CRP, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), et des métalloprotéases responsables de l'atteinte

cartilagineuse et osseuse dans les atteintes articulaires des pathologies telles que le rhumatisme psoriasique ou la polyarthrite rhumatoïde.

D'un point de vue pharmacocinétique, c'est un médicament qui a un petit volume de distribution évalué entre 4,7 et 6,0L, et une demi-vie qui s'étend de 10 à 20 jours, donc environ 15 jours (55).

4.3. Efficacité dans le psoriasis

Pour évaluer l'efficacité clinique de l'adalimumab dans le psoriasis, de nombreux essais cliniques de phase 3 ont été réalisés. Ils sont au nombre 39 sur la base de données cliniques américaine clinicaltrials.gov dont certaines études de biosimilaires. Récemment, le nombre de ces études de phase 3 a largement augmenté avec le développement de biosimilaires d'Humira®. De nombreuses études, majoritairement versus placebo mettent en évidence une efficacité significative de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis. Afin d'illustrer l'efficacité de l'adalimumab dans le psoriasis l'exemple d'une étude randomisée en double aveugle qui s'est déroulée sur 52 semaines dans 81 centres, avec un paramètre d'évaluation principal la réduction du score PASI de 75% à la semaine 16 peut être utilisé. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient une réduction du score PASI de 75% à la semaine 33 en remplaçant le placebo par de l'adalimumab et en continuant pour les autres patients qui avait complété PASI75. Les résultats ont été significatifs. En effet, à la semaine 16, 71% des patients traités par adalimumab contre 7% par placebo ont complété PASI75 (p-value<0.001 dans la comparaison) (56).

Dans une seconde étude, appelée « CHAMPION », ont été comparés adalimumab versus méthotrexate versus placebo, en parallèle, double-aveugle, double-placebo pendant 16 semaines. La posologie de l'adalimumab était de 80mg sous cutané à la semaine 0, puis 40mg en sous-cutané une semaine sur deux. Pour le méthotrexate, débuté à 7,5mg et augmenté si toléré et nécessaire jusqu'à 25mg. Le paramètre d'évaluation principal était la réduction du score PASI de 75% (PASI75) à la 16^{ème} semaine. Après 16 semaines, 79,6% des patients traités par adalimumab ont complété PASI75 contre 35,5% pour les patients sous méthotrexate (p-value de la différence <0,001). De plus, en terme de rapidité d'action, l'amélioration sous adalimumab était cliniquement visible dès la 4^{ème} semaine (57). Une analyse de l'efficacité et la sécurité de l'etanercept, l'adalimumab et ustekinumab dans un cadre réel pendant 11 ans a été faite en Autriche. Pour analyser l'efficacité des traitements, une réduction du PASI a été utilisée comme indicateur clinique. De plus, ils ont introduit la notion de survie du médicament qui est le temps au bout duquel le traitement doit être arrêté. Les deux raisons principales de l'arrêt des traitements est la perte d'efficacité et l'occurrence d'effets indésirables. 209 traitements ont été étudiés pour 134 patients. Pour interpréter correctement les résultats, il faut prendre en compte que 92% des patients de l'étude traités par ustekinumab ont un antécédent d'etanercept ou d'adalimumab. La survie médiane estimée (=temps écoulé avant arrêt du médicament) a été de 21 (etanercept), 61 (adalimumab) et 65 mois (ustekinumab), et la survie à un an était de 57% (etanercept), 72% (adalimumab), et 84% (ustekinumab). Les différences de médiane et pourcentage sont significatives. De ce point de vu il convient donc de favoriser l'adalimumab et

l'ustekinumab plutôt que l'etanercept. D'un point de vue de l'efficacité clinique adalimumab a montré une supériorité dans l'atteinte de PASI90, mais une infériorité à l'ustekinumab pour PASI50 et PASI75. Et enfin, au niveau des effets indésirables, on a observé beaucoup d'infection peu sévère attribuées à adalimumab, qui s'oppose au très faible nombre d'infections mais ayant nécessitées une hospitalisation pour ustekinumab(58). Donc bien que plus ancien, l'adalimumab présente encore une grande efficacité et sécurité clinique en comparaison à l'ustekinumab, traitement plus récent qui exploite un mécanisme d'action différent.

4.4. Perspective pour les biosimilaires

Le marché représenté par l'Humira® est actuellement colossal. En effet, depuis 3 ans le chiffre d'affaire de l'Humira® dépasse les 10 milliards de dollars annuels, et croit depuis de nombreuses années pour culminer, en 2017, à 18,4 milliards de dollars, dont 12,3 milliards rien qu'aux Etats-Unis (1).

Ce marché ne représente la partie traitée des malades, mais avec les biosimilaires il pourrait être encore plus important. En effet, avec toutes les indications que possède l'adalimumab, on peut évaluer grossièrement le nombre de patients qui pourrait avoir besoin de se faire traiter par cet anticorps. Les incidences des pathologies sont :

- Polyarthrite rhumatoïde : 50 pour 100 000 personnes-années (59)
- Psoriasis : 230 pour 100 000 personnes-années (3)

- Maladie de Crohn : 24,3 pour 100 000 personnes-années en Europe, 19,3 pour 100 000 personnes années aux Etats-Unis (60)

Cela correspond à environ 3,5 millions de nouveaux cas de polyarthrite rhumatoïde, 16 millions de nouveaux cas de psoriasis, et 1,7 millions de nouveaux cas de maladie de Crohn en Europe, et 1,3 millions aux USA. Le schéma d'administration de l'Humira® est d'une injection toutes les deux semaines. Ceci représente un cout annuel pour un traitement par Humira® 40mg, stylo préremplis pour injection sous-cutanée coute d'environ 5000\$ mensuels, soit 60 000\$ (environ 53 000€) annuels aux Etats-Unis. En Europe les tarifs sont moins élevés, en France par exemple le cout est de 756€ mensuels, soit 9000€ annuels. Le prix d'une thérapie d'Humira® est un frein dans l'accès au soin. L'utilisation d'adalimumab pourrait accroître en commercialisant un produit moins cher, et permettre à de nouveaux patients, d'avoir accès au traitement.

5. Développement d'un biosimilaire d'Adalimumab chez

Fresenius Kabi SwissBiosim GmbH

L'accès limité aux traitements biologiques de pointes pour des raisons financières constitue un besoin médical qui n'est pas satisfait actuellement partout dans le monde, même dans les pays développés tels que les Etats-Unis. D'après l'EMA, « un biosimilaire est un médicament biologique qui est hautement similaire à un

autre médicament biologique déjà approuvé par l'Union Européenne (appelé médicament de référence) en termes de structure, activité biologique, d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité ». A noter qu'on ne le considère pas comme un générique d'un biomédicament en raison de la nature complexe de sa fabrication qui ne permet pas de reproduire strictement à l'identique les protéines, à l'inverse des médicaments issue de synthèse chimique(61). Le premier biosimilaire mis sur le marché en Europe l'a été en 2006, et était un biosimilaire de l'hormone de croissance humaine recombinante (62). Aux Etats-Unis, le premier biosimilaire est arrivé beaucoup plus tardivement, en 2015, pour un biosimilaire de filgrastim (G-CSF : granulocytes colony stimulating factor), traitement pour lutter contre les neutropénies chimio-induites (63). La mise sur le marché des biosimilaires, bien qu'à sa genèse a déjà eu un impact positif sur la diminution des coûts des traitements concernés(64). Pour développer un biosimilaire en vue de le commercialiser, il est nécessaire de mettre au point des procédés de fabrication reproductibles et fiables, ensuite réaliser des études cliniques, et également travailler sur le versant de la propriété intellectuelle. Cette équipe doit travailler du début à la fin du projet. Dans le cadre de cette d'exercice, j'ai choisi de me concentrer sur les aspects relatifs à la propriété intellectuelle ainsi que l'aspect clinique dans le développement des biosimilaires.

5.1. Propriété intellectuelle

5.1.1. Cadre légal

La propriété intellectuelle, pour un industriel, représente une de ses plus grandes richesses. En effet, tout ce qui est derrière l'appellation « propriété intellectuelle » est susceptible d'être échangé, vendu, transféré ou être sous licence. Il y a 4 types de protections qui ont chacun un champ d'action, une durée et des droits particuliers(65) :

- Les marques
- Les droits d'auteur
- Les secrets de fabrication
- Les brevets

Dans le cas des industriels de la pharmacie seuls les secrets de fabrications et les brevets vont être détaillés.

Les secrets de fabrication : ils ne constituent pas une protection légale, mais représentent beaucoup pour une entreprise. En effet, le principe du secret est qu'il n'est pas dévoilé à la concurrence, et que les employés sont soumis à une confidentialité, et il est par conséquent illimité dans le temps. Il est illimité dans le temps car si un concurrent brevète ce secret, l'industriel qui est capable de prouver qu'il a inventé le sujet du brevet antérieurement il a le droit de continuer à l'utiliser. Un secret de fabrication ne permet pas à l'entreprise d'avoir un monopole. Bien qu'il n'offre pas de protection légale à proprement parler, l'utilisation d'un secret de fabrication obtenu grâce à un espionnage ou à des (ex) employés malveillants est

condamnable. Ces secrets de fabrication peuvent être des procédés de calibration, de fabrication, ou des avancées mineures qui ne remplissent pas les critères pour être brevetés. Les exemples les plus célèbres des secrets de fabrication dans l'industrie est la recette du Coca-Cola® et de la sauce du Big Mac® de McDonald's® (65,66).

Les brevets : ils permettent de protéger l'innovation et d'assurer un retour sur investissement pour l'entreprise qui les possède. Pour pouvoir breveter une invention, elle doit répondre à trois critères(66) :

- Doit être utile (« *useful* »)
- Ne doit pas être évidente (« *non-obvious* »)
- Doit être nouvelle, c'est-à-dire ne pas avoir été breveté dans le passé

Un brevet est décerné pour une durée limitée, 20 ans en Europe et aux Etats-Unis (66). Globalement, les brevets bénéficient des mêmes régimes en Europe et aux Etats-Unis, avec une différence pour son attribution en cas de litige, en Europe il revient au premier qui l'a déposé (*first to file*) et aux Etats-Unis au premier qui l'a inventé (*first to invent*)(66). Aujourd'hui, le brevet est considéré comme un outil pour promouvoir l'innovation. D'une part, il permet de récompenser financièrement l'industriel qui a investi des ressources pour mettre au point son invention, et d'autre part, son contenu qui est une description détaillée de l'invention doit être rendu public 18 mois après son dépôt en Europe, et jusqu'à sa validation aux Etats-Unis ce qui permet à la concurrence de travailler sur des améliorations de cette invention. Le propriétaire d'un brevet détient un droit d'empêcher la concurrence de

développer et de commercialiser un produit qui doit utiliser une avancée brevetée. Le titulaire d'un brevet peut accorder une licence d'utilisation de son brevet contre l'échange de *royalties*. Depuis 2001 et les accords de Doha, il peut également en être contraint par un Etat en cas de nécessité humanitaire, et sanitaire et économique absolue : on parle de licence obligatoire(66). Ces licences obligatoires sont idéalement restreintes à des pays dont les moyens pour se procurer les médicaments en question sont limités, et répondent à des critères qui seraient idéalement définis par l'OMS et la Banque Mondiale(66).

Affaires Myriad Genetics : pour les biosimilaires, on entre dans le domaine des biotechnologies et de l'ADN qui est un peu particulier d'un point de vue de la propriété intellectuelle. En effet, depuis 2009 et l'affaire de *Myriad Genetics* contre l'*American Civil Liberties Union (ACLU)*, la Cours Suprême américaine a statué sur la brevetabilité des gènes et de l'ADN. En 1994, l'entreprise *Myriad Genetics*, a découvert et breveté le gène de susceptibilité aux cancers ovariens et du sein BRCA1 avec une méthode de détection et fin 1995 pour un deuxième gène, BRCA2(67). En refusant d'accorder des licences à ses concurrents, ils détenaient un monopole dans la recherche de ces mutations chez les femmes, et commercialisaient leur test pour 3000\$ alors que des concurrents avaient mis au point des tests plus performant et moins onéreux pour les patientes mais qui ne pouvaient être commercialisés. C'est pour cette raison que des associations, représentant 150 000 patientes, ont fait un procès à cette entreprise sur la notion de brevet sur les gènes BRCA1 et BRCA2. En effet, théoriquement il n'est pas possible de breveter du « vivant » puisque l'homme ne fait que découvrir et ne créé

rien. Cette notion a été jusqu'à ce procès assez flou sur les gènes et l'ADN en général. Après plusieurs années de procès, la Cours Suprême a tranché en faveur de la non-brevetabilité des gènes en tant que tels. En revanche, l'ADN complémentaire, donc qui contient la partie codantes (exons) du gène, est brevetable. En effet, d'après les 9 juges, pour obtenir celle-ci, il faut des manipulations humaines puisqu'elle n'existe pas à l'état naturel (66,67). Ce verdict est un des éléments fondateurs majeurs de la propriété intellectuelle dans les technologies de l'ADN dont les biotechnologies font partie. Cela statut en effet sur la possibilité de breveter des séquences d'ADN complémentaire, portant l'information génétique nécessaire à la synthèse d'une protéine par une cellule vivante. Le fait de ne pas pouvoir breveter le gène entièrement permet aux compagnies de biosimilaires, de travailler sur un même anticorps en modifiant la séquence d'ADNc qui n'impactera pas l'activité de la protéine sans pour autant outrepasser les droits conférés par le brevet de la séquence d'ADNc « mère ».

L'exception Bolar : Pour les biosimilaires, il faut s'intéresser à l'exception Bolar. Basée sur le jugement d'un litige entre Roche Products Inc., et Bolar Pharmaceuticals Co., Inc en 1984. Bolar avait été attaqué en 1983 par Roche pour contrefaçon lors du développement d'un générique de Dalmane (flurazepam HCl) dont le brevet expirait le 17 janvier 1984 et les ventes étaient de 40 millions de dollars annuels (68). L'entreprise attaquée développait un générique en avance pour arriver sur le marché dès l'expiration du brevet du princeps (médicament original), et avait dû faire des essais pour prouver la bioéquivalence. Roche avait donc considéré que faire ces essais avec un médicament qui n'était pas le leur était

une violation du brevet, et de fait qu'il s'agissait d'une contrefaçon. Le décision en première instance (68) et en appel (69) ont donné raison à Bolar et lui a permis de continuer à développer son générique. Cette affaire a fait jurisprudence, et a été à l'origine d'un texte de loi aux Etats-Unis la loi « Hatch-Waxman » qui établit un cadre réglementaire pour encourager le développement de génériques (70). Cette exception Bolar est donc à la base de nombreux textes de loi en Europe, Asie et Australie, qui varient énormément d'un pays à l'autre. De fait, cette jurisprudence qui concerne également le développement de biosimilaires, doit être minutieusement appliquée dans les pays où l'industriel souhaite développer son biosimilaire. Par exemple en Russie, il n'y a pas de loi issue de cette jurisprudence, donc potentiellement le risque d'être accusé de contrefaçon est plus élevé là-bas(70).

Les médicaments sont protégés par plusieurs brevets. Lorsque le brevet clé (celui de la molécule) tombe dans le domaine public, un des moyens des industriels pour rallonger la protection de leurs protéines est de spécifier la cible clé, d'avoir des caractéristiques de fixations pour une cible donnée, un process de fabrication particulier (par exemple lignée cellulaire spécifique) ou modification de la séquence d'ADN ou d'acides aminés en gardant la partie porteuse de l'activité de l'anticorps (71). De fait, les possibilités offertes à l'industriel qui souhaite développer un biosimilaire sont soit de développer un produit qui ne rentre pas en conflit avec les brevets de l'*originator* et qui sera commercialisé dès que le brevet principal tombera dans le domaine public, ou bien parvenir à un accord pour l'octroi d'une licence avec le laboratoire qui commercialise l'*originator*, moyennant des *royalties*.

5.1.2. Cadre pratique : exemple de l'Humira®

Plus concrètement, les deux brevets principaux de l'Humira®, *originator* de l'adalimumab, sont arrivés à expiration le 9 février 2016 (71). De fait, Merck KGaA, a démarré le développement d'un biosimilaire d'adalimumab, qui a ensuite été repris par Fresenius Kabi SwissBiosim. Malgré l'expiration du brevet en 2016, le premier biosimilaire d'adalimumab a été autorisé par l'EMA le 22 mars 2017 (72). En effet, AbbVie® a amélioré son produit en développant une nouvelle forme galénique déposée en 2011(73) dans laquelle ils avaient retiré le citrate. Cette formulation a ensuite été améliorée et le brevet mis à jour en 2016(74). Cela peut paraître anecdotique, mais les formes citrates seraient plus douloureuses à l'injection que les formes sans citrate(75), il a donc fallu travailler sur le développement de formes galéniques différentes, qui ne soient pas ou peu douloureuses qui puissent rivaliser avec la nouvelle formulation de l'*originator* sans pour autant violer de brevets. Après avoir essayé de trouver un moyen de développer le biosimilaire sans outrepasser les droits de brevets non échus, et à la vue de la complexité du paysage de propriété intellectuelle de l'adalimumab, un accord entre AbbVie® Biotechnology Ltd. et Fresenius Kabi a été annoncé le 18 octobre 2018. Cet accord octroie une licence commerciale à Fresenius Kabi qui l'autorise à rentrer sur le marché à partir du 30 septembre 2023 aux Etats-Unis, et dès l'octroi de l'AMM par l'EMA pour l'Europe (76). Dans la bataille des brevets que se sont lancés les fabricants de biosimilaires et AbbVie®, seule une société a décidé de ne pas payer pour une licence pour l'exploitation des brevets encore en cours. Il s'agit de Boehringer Ingelheim. Ils ont décidé de ne pas se lancer sur le marché européen pour cibler exclusivement le

marché américain. Leur stratégie IP est donc à l'inverse de celle de leurs concurrents puisqu'ils ont fait le choix de se battre pour ne payer aucune royauté à AbbVie®, tout en arrivant plus tôt sur le marché américain que leurs concurrents qui ont signé un accord(77). Malgré leurs efforts, BI a finalement signé également un octroi d'une licence commerciale pour rentrer sur le marché américains le 1^{er} juillet 2023, en payant des royalties à Abbvie®(78).

5.2. Développement Clinique

Une fois que la protéine est caractérisée, que la comparabilité d'un point de vue physico-chimique et sur les tests in vitro sont établis, il faut évaluer la comparabilité chez l'Homme. Ceci est le développement clinique. Il englobe la totalité des études cliniques nécessaires à l'autorisation de la mise sur le marché. Ces études cliniques ne sont pas organisées selon les phases 1,2 ou 3. On parle d'études de pharmacocinétiques/pharmacodynamie (PK/PD) et des études d'efficacité/sécurité. Le développement des biosimilaires diffère de celui des médicaments innovants (Fig 10. et 11.). Le développement d'un biosimilaire s'appuie sur la notion de comparabilité des paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, mais aussi de l'efficacité, la sécurité et de la variabilité de ces paramètres. C'est pourquoi dans un premier temps avant de développer un biosimilaire, on doit étudier la variabilité du produit de référence (79). Le paradigme du développement de médicament est totalement inversé par rapport aux médicaments innovants. En effet, les étapes initiales du développement du médicament concernent d'une part plusieurs médicaments (une centaine), où sont caractérisées les molécules, d'un point de vue physico-chimique, mais aussi de l'activité in vitro. A la suite de cette

étape, les molécules étudiées ne sont plus que 10, et les tests sur les animaux et peuvent démarrer. Ces étapes sont importantes mais elles n'assurent aucunement que ces médicaments seront commercialisés. C'est pourquoi les essais cliniques sont primordiaux et les piliers du développement de ces médicaments innovants sont les études cliniques. Les phases I, II et III constituent la base de données la plus importante dans une demande d'AMM, et c'est sur ces preuves cliniques que les autorités vont statuer. Le développement des biosimilaires est complètement à l'opposé. En effet, le socle du développement d'un biosimilaire est l'ensemble des caractérisations physico-chimiques et des tests in vitro. Ces études doivent mettre en évidence la similarité de la protéine, c'est un travail fastidieux qui permet de construire un dossier impératif pour passer à l'étape clinique. L'industriel peut évaluer jusqu'à 100 attributs de la protéine, définis préalablement en tant que « attribut qualité critique », qui peuvent impacter la clinique(80). Théoriquement, dès lors que la biosimilarité en laboratoire a été démontrée, le médicament est pratiquement assuré de pouvoir être commercialisé. De fait, les études cliniques, bien qu'impératives, permettent de valider les prédictions élaborées en laboratoire, et de s'assurer que le biosimilaire ne présente aucune différence significative pour les profils PK/PD, et de sécurité/efficacité entre le médicament et l'*originator*, c'est-à-dire que le biosimilaire ne soit ni inférieur ni supérieur au médicament original(81).

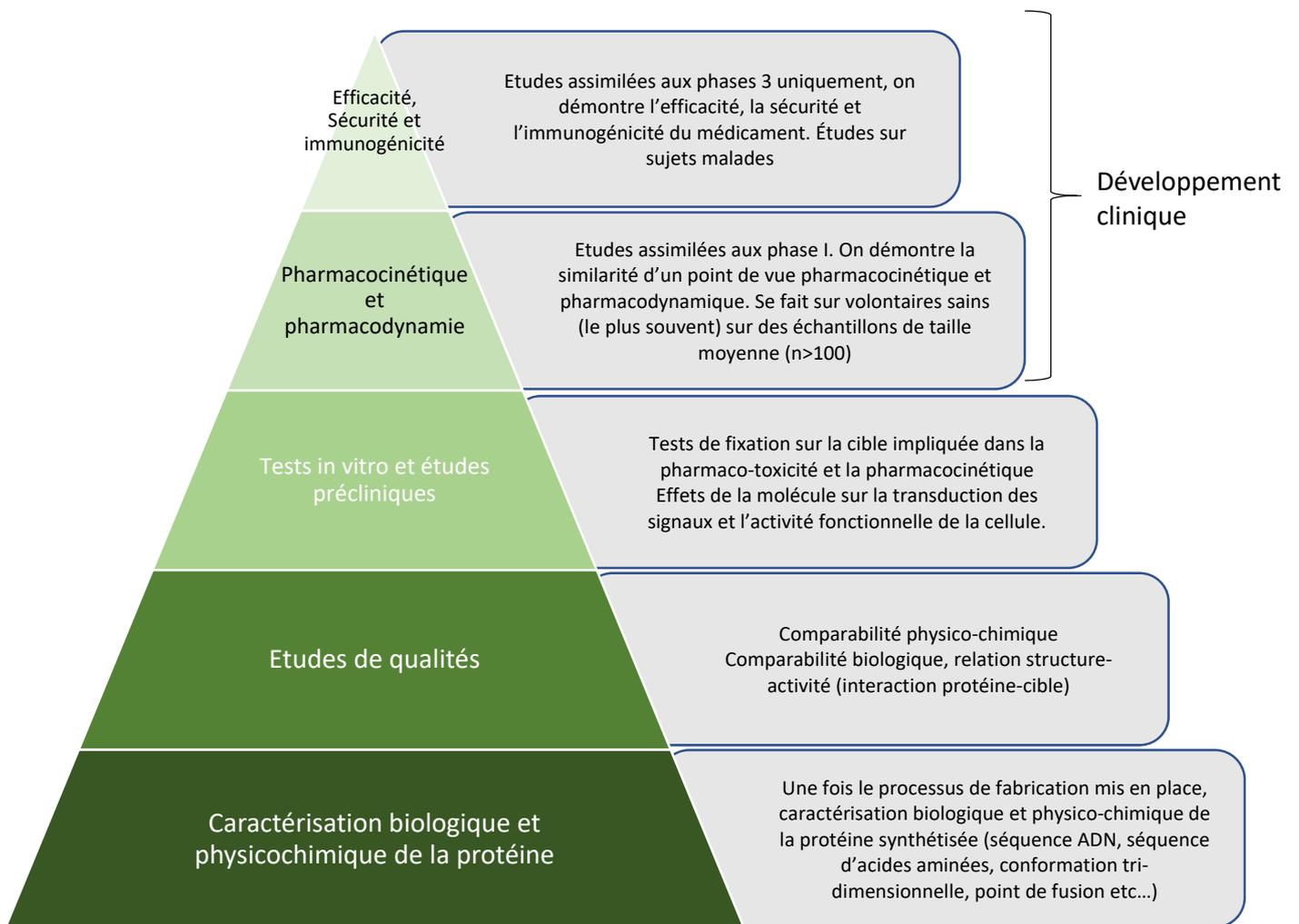


Fig 10. Diagramme résumant le processus de développement d'un biosimilaire. Cette pyramide représente l'importance relative de chaque étape.

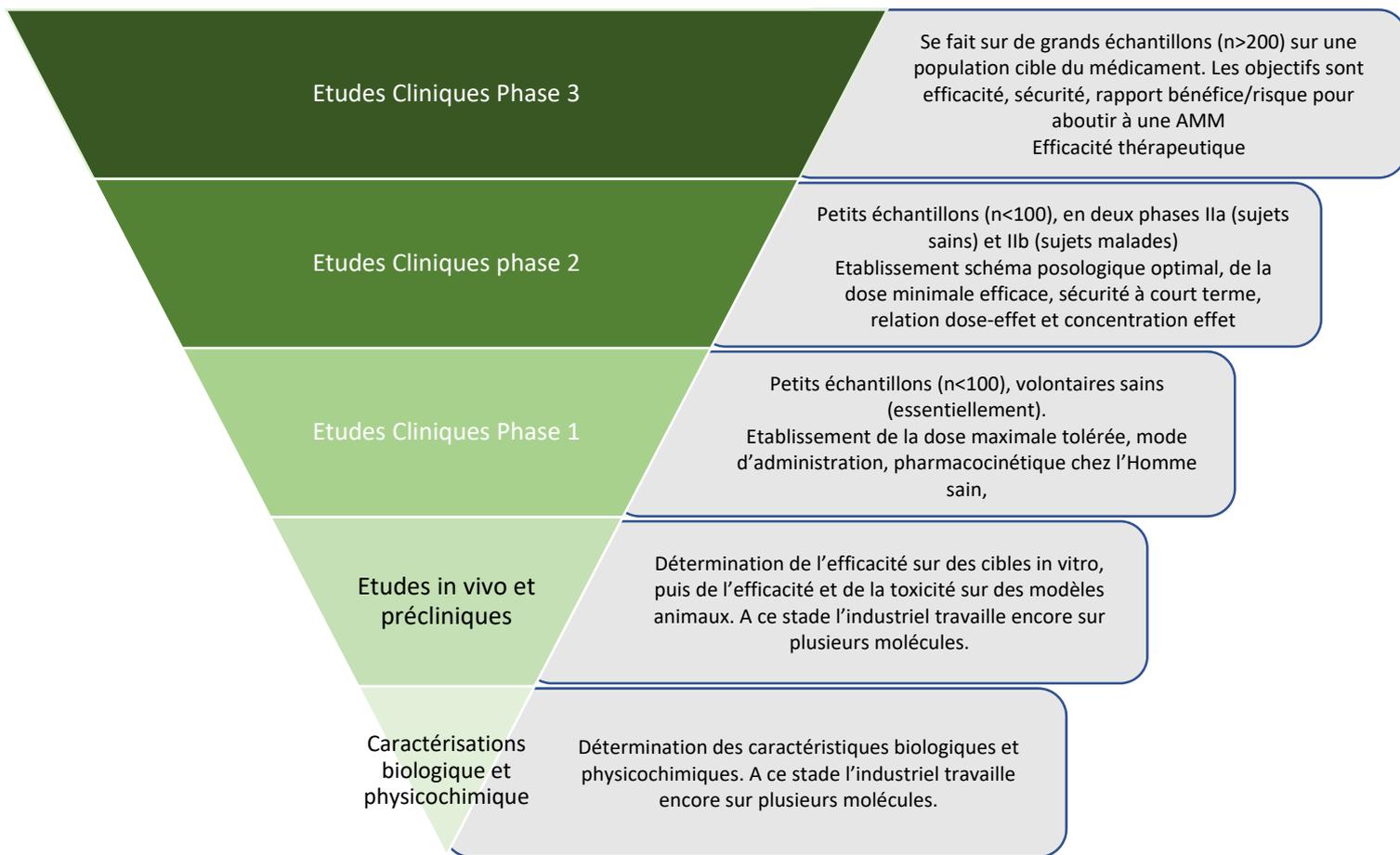


Fig 11. Diagramme résumant le développement d'un médicament innovant, par ordre d'importance dans l'optique d'obtenir une AMM.

5.2.1. Etudes pharmacocinétique et de pharmacodynamie

Ces études sont impératives pour établir une comparabilité des profils pharmacocinétiques (en priorité) et pharmacodynamiques (si possible) chez l'homme. Les sujets impliqués dans ces essais sont le plus souvent des volontaires sains, dont le nombre est défini mathématiquement pour avoir une puissance

nécessaire pour obtenir une comparabilité statistiquement significative. Un travail en amont doit être fait, une revue précise des données disponibles dans la littérature sur l'*originator*. Le design d'une étude est défini dans l'écriture du protocole et dépend plusieurs éléments :

- Les données récoltées dans la littérature
- Les objectifs de l'étude

Les schémas d'études sont divers : étude randomisée simple dose, en double-aveugle, avec deux bras parallèles, pour les médicaments avec une longue demi-vie. Pour les médicaments à demi-vie courte, on peut avoir des schémas d'étude du type : randomisée, simple dose en cross-over, double-aveugle, avec l'étude d'élimination tardive pour les médicaments avec des demi-vies plus courtes. Le choix de la voie d'administration se fait en fonction de de l'*originator*, en sachant que la voie sous-cutanée est souvent privilégiée puisqu'elle renseigne sur l'absorption et l'élimination. Dans certains cas, il est possible d'extrapoler à la voie intraveineuse les résultats obtenus en sous-cutané, à la condition que les formulations soient comparables. Pour l'analyse statistique, les limites de comparabilité doivent être définies avant le début de l'étude, et être justifiées. En général il s'agit d'un intervalle de 80 à 125% (par rapport aux mêmes paramètres PK du médicament original) pour prouver la similarité, avec un risque alpha à 5%. Pour les études simple dose, en sous-cutané, les paramètres principaux (*primary endpoints*) explorés sont $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUC_{0 \rightarrow T_{final}}$ et C_{max} et les paramètres secondaires (*secondary endpoints*) peuvent être t_{max} , le volume de distribution, la demi-vie, la clairance totale (CL/F).

Le schéma posologique des études n'est pas impérativement d'une seule dose. Dans le cas d'études pharmacocinétiques avec plusieurs injections, les paramètres pharmacocinétiques vont être différents, notamment le *primary endpoint* sera l'AUC entre les deux administrations, et en *secondary endpoints* C_{max} et C_{eq} qui sont les concentrations maximum et à l'équilibre (82). Pour avoir des résultats les plus fiables et les plus corrects possibles, le design de l'étude doit prendre en compte les données connues de variation inter et intra individuelles du produit de référence (83).

5.2.2. Etude PK/PD du biosimilaire d'adalimumab de Fresenius Kabi

SwissBiosim

Dans le processus de développement du biosimilaire d'adalimumab, la première étude clinique sponsorisée par Merck/Fresenius a évalué la similarité pharmacocinétique. Cette étude, assimilée à une phase I, a été menée en double-aveugle, randomisée en trois groupes parallèles 1 :1 :1, MSB11022, Humira-EU, et Humira-US avec des sujets sains recevant une seule dose de 40mg en sous-cutané. L'échantillon, de 213 sujets nécessaires à l'analyse a été calculé pour avoir une puissance de 80% et un risque α à 0,5%. Le nombre de sujets randomisés, était de 237. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la bioéquivalence entre le biosimilaire et les deux biomédicaments sur le marché. Les objectifs secondaires concernent l'immunogénicité, sécurité et la tolérance. Pour l'analyse PK, les paramètres d'évaluation principaux étaient : C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow inf}$, $AUC_{0 \rightarrow t_{last}}$. Les paramètres secondaires étaient t_{max} , clairance totale (CL/F) et la demi-vie

d'élimination. Pour l'immunogénicité, la présence d'anticorps anti-médicament (ADAs) était recherché. Cette étude a montré que les paramètres principaux ne présentaient pas de différences significatives, et que les paramètres de MSB11022 se situaient dans la zone « 80 à 125% » des Humira®-UE et Humira®-US. Le même constat a été fait pour les paramètres secondaires. Fresenius Kabi a donc pu conclure à la bioéquivalence entre MSB11022 et les deux formes d'Humira® commercialisées d'un point de vue PK(84).

L'étude de l'immunogénicité a montré que 15 jours après l'injection, respectivement pour MSB11022, EU-Humira® et US-Humira®, 14,1%, 12,7% et 20,5%, et à J71, 82,1%, 83,5%, et 81,3% des patients ont développé des anticorps anti-médicaments (ADA). Pour évaluer l'immunogénicité, c'est l'effet de ces anticorps sur la PK qui nous intéresse, et tous les paramètres d'évaluation étaient comparables malgré ces anticorps. A noter que chez les patients ADA-positif, ces paramètres paraissent être légèrement inférieurs qu'en l'absence d'ADA(84).

5.2.3. Etudes de l'efficacité et sécurité

5.2.3.1. Efficacité

Une fois les résultats de l'étude PK/PD obtenus, et le rapport d'essai clinique rédigé et envoyé et validé par les autorités, un deuxième essai démarre. Cette fois-ci, il faut prouver l'efficacité du biosimilaire chez des patients malades. Ces essais sont assimilés à une phase 3. La pathologie choisie pour l'essai doit correspondre à une des indications de l'*originator*. Elle doit être suffisamment sensible au traitement, avoir des moyens de mesurer la réactivité au traitement faciles (score cliniques, biomarqueurs) et potentiellement différencier le biosimilaire de l'*originator* (82). Il

est recommandé que la voie d'administration soit la même que celle du produit de référence. En revanche, si il est cliniquement démontré qu'une autre voie est plus susceptible de mettre en évidence des différences, elle peut être choisie (83).

Ces essais doivent montrer que le biosimilaire n'est ni inférieur, et ni supérieur, les essais de supériorité ne sont donc pas adaptés. Il y a trois possibilités qui se propose à l'industriel :

- Essais de non-supériorité (tests unilatéraux), possible pour la FDA mais pas les plus fréquentes, et nécessite une justification solide. L'avantage de ce design est le nombre réduit de sujets nécessaires. Le désavantage est que la non supériorité n'est pas gage d'équivalence (82,83)
- Essais de non-infériorité, aussi unilatéraux. C'est une possibilité offerte par la FDA, mais cela nécessite une justification scientifique solide. Nécessite un échantillon de taille similaire à la non-supériorité, mais comme les études de non-supériorité, celles-ci ne prouve pas l'équivalence(82,83).
- Essais d'équivalence. Les tests sont bilatéraux et l'hypothèse nulle est que le médicament est soit inférieur soit supérieur. Le but de ce design d'étude est de rejeter l'hypothèse nulle, ce qui signifierait que le biosimilaire est équivalent avec un intervalle de confiance de 95% (ou 90%) selon le risque α défini en amont(83).

Ces essais d'efficacité et de sécurité sont en général de type biosimilaire versus *originator*, en parallèle ou bien en cross-over. Ces études démontrent une comparabilité d'un point de vu clinique (puisque la comparabilité en soi est établie

lors de la première étude). Lorsqu'une indication est décidée par les équipes en charge chez le sponsor, les paramètres d'évaluation doivent être définis selon les guidelines publiées par le CHMP. Ces guidelines concernent les médicaments innovants, mais pour les critères d'évaluation, les biosimilaires doivent également s'y conformer(82). Par exemple dans le psoriasis on peut mesurer l'efficacité avec :

- Evaluation visuelle des lésions clefs
- BSA (body surface area) qui est la surface touchée par des lésions. On estime que 1% représente la surface d'une paume de main.
- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) qui est un score clinique qui évalue la surface atteinte et l'intensité des lésions.
- PGA (Physician's global assessment : évaluation générale du médecin), est une évaluation sur une échelle de 0 à 7, de sévère à absent. Traduit une impression générale de la pathologie et/ou de son amélioration par le médecin(85).

Ce sont donc ces scores qui sont utilisés à la fois comme critères d'inclusion (lorsque la sévérité est un facteur d'inclusion), et comme paramètres d'évaluation principaux. Le plus fréquent, est la réduction de 50%, 75%, 90%, 100% du score PASI, (PASI50, PASI 75, PASI90, PASI100) après un nombre de semaines définie. Dans la pratique, il est recommandé d'associer le PASI à une deuxième méthode d'évaluation (PGA souvent). A noter que le PASI n'est pas adapté pour les atteintes palmoplantaires, et du cuir chevelu. Pour une comparabilité dans le psoriasis de l'efficacité à long terme, l'essai doit durer pendant au moins 52 semaines (85).

Pour choisir les *endpoints* il n'est pas nécessaire de reprendre les mêmes que l'*originator* mais l'EMA recommande d'avoir au moins un *secondary endpoint* commun (82).

5.2.3.2. Sécurité

L'évaluation de la sécurité du médicament est un élément clé dans tout le processus de développement clinique et peut se faire de la première étude à la dernière. En effet, bien que ce ne soit pas systématique, on peut mesurer l'apparition d'anticorps anti-médicament (ADA : anti-drug antibodies). Pour les protéines thérapeutiques, la sécurité répond à deux évaluations, la première est la sécurité à proprement parler avec les effets indésirables, et le second est l'immunogénicité (apparition et impact des ADA) est comparée à l'*originator* pour mettre en avant un profil similaire au produit déjà sur le marché. Le profil de sécurité du biosimilaire doit être fait en amont de l'essai avec une évaluation des risques spécifiques anticipés pour le biosimilaire qui doit être dans le dossier d'application. Cette comparaison doit se faire d'un point de vue de l'incidence et de la sévérité de ces effets indésirables. Le référence pour cette comparaison est le SmPC (Summary of Product Characteristics) de l'*originator* puisque les effets indésirables sont corrélés à la pharmacologie du biosimilaire (82,86).

L'étude de l'immunogénicité est due au fait les biosimilaires soient de grosses molécules, synthétisées par d'autres organismes vivants, et peuvent

potentiellement être considéré comme exogènes par l'organisme(86). Concernant les anticorps, il en existe trois types : murins, humanisés, et humains. Ils présentent tous les trois des profils immunogènes différents, avec les anticorps murins les plus immunogènes, et les humains les moins immunogènes. Il faut évaluer cette immunogénicité malgré la similarité démontrée. En effet, les mécanismes à l'origine de l'apparition d'ADA ne sont pas clairement identifiés et à l'heure actuelle on n'est pas capable de prédire le profil immunogène d'un médicament, même s'il est similaire (\neq identique)(87). Il n'est pas nécessaire d'étudier l'immunogénicité avant les études cliniques actuellement, mais avec l'apparition des nouvelles méthodes d'évaluation (*in silico*, *in vivo* et *in vitro*) cette recommandation est amenée à évoluer (86).

Ces anticorps anti-médicament vont impacter l'efficacité en modifiant :

- La pharmacodynamie : la fixation de l'ADA peut provoquer une modification de la conformation de la protéine, ou bloquer le site actif (ou de fixation) ceci provoque une inhibition de la fixation de ces protéines sur leur récepteur spécifique. Ce anticorps dit neutralisants sont appelés Nab (neutralizing anti-bodies) et peuvent inhiber complètement ou bien n'avoir aucune conséquence clinique (86).
- La pharmacocinétique : la fixation de ces anticorps peut augmenter ou réduire la clairance du biomédicament. De fait, cela réduit l'exposition au médicament (donc les conséquences cliniques sont moins présentes) ou l'augmente (avec des conséquences cliniques qui peuvent être graves) (86).

Ces ADA vont aussi avoir des conséquences sur la sécurité, en provoquant des réactions immunitaires qui peuvent entraîner des effets indésirables inattendus :

- Des réactions au niveau des sites d'injection, elles sont moins sévères et non allergiques (c'est-à-dire non médiées par des IgE). On peut facilement les éviter avec une prémédication adaptée.
- Des réactions aigües : cela peut-être un choc anaphylactique : réaction de type I médiées par des IgE qui peut apparaître dès la deuxième exposition au médicament. Engage le pronostic vital du patient. Il existe des réactions anaphylactoïdes qui ne sont pas des vraies réactions allergiques (non médiées par de IgE) mais ont des conséquences cliniques identiques. Ces réactions peuvent arriver jusqu'à 1h après l'exposition(88). Ces réactions peuvent provoquer des hypotension, bronchospasme, œdème des voies respiratoires, urticaire (86).
- Des réactions retardées : médiées par les lymphocytes T ou des complexes immuns, ces réactions doivent aussi être considérées. Ces réactions peuvent être plus graves avec un long intervalle sans traitement ou bien un changement régulier de traitement (86).
- Réactions auto-immunes : réactions croisées avec une protéine endogène. Elles consistent en la fixation de l'ADA sur une protéine qui a un rôle physiologique clé. Par exemple l'ADA peut fixer l'EPO (érythropoïétine) et entraîner une aplasie pure des globules rouges.

Pour analyser ces ADA, des méthodes d'analyses doivent être mise au point. Cela représente un coût important dans le processus de développement. Ces méthodes d'analyses doivent être capable de mesurer les ADA du biosimilaire et de l'*originator* sans lever l'aveugle de l'étude (86).

5.2.4. Etude de l'efficacité du biosimilaire d'adalimumab de Fresenius Kabi SwissBiosim

La première étude d'efficacité (assimilée à une phase III), s'est donc faite sur des sujets atteints de psoriasis modéré à sévère. C'était une étude en double-aveugle, randomisée 1:1, multicentrique, en bras parallèles MSB11022 vs EU-Humira. A la semaine 16, les patients sous Humira® ont été re-randomisés pour recevoir soit MSB11022 ou de nouveau Humira®-EU (voir annexe 1). Le schéma posologique était de 40mg en sous-cutanée une semaine sur deux. Le paramètre d'évaluation principal était PASI75 à la semaine 16, et les paramètres secondaires PASI50, PASI90 et PASI100 et la réduction moyenne de PASI à la semaine 16, le temps moyen pour atteindre PASI75, la sécurité et l'immunogénicité. En tout, 443 patients ont été randomisés (222 dans le bras MSB11022, 221 dans le bras Humira®-EU) et les patients ont été suivis pendant 52 semaines avec une dernière injection à la semaine 50. Les résultats finaux ont montré une efficacité similaire à la semaine 16 ainsi qu'une sécurité et immunogénicité comparable entre l'adalimumab en développement et l'*originator*. En effet, à la semaine 16, respectivement pour MSB11022 et Humira®, 89,6 et 91,5% des patients ont réduit de 75% leur score

PASI initial. La différence est de 1,9% avec un $IC_{95} = [4,16 ; 7,82]$ inclus dans l'intervalle d'équivalence prédéfinis de $\pm 18\%$, donc l'équivalence est confirmée. Les paramètres secondaires ont également montré une équivalence au niveau de l'efficacité. (Par exemple pour la réduction moyenne du score PASI, on observe respectivement pour le biosimilaire et l'Humira® une diminution moyenne de 90,6% et 91,7%, soit une différence de 1,7% ($IC_{95} = [1,23 ; 2,98]$ inclus dans l'intervalle d'équivalence qui pour ce paramètre est de $\pm 15\%$).

La sécurité est également similaire, avec une proportion d'effets indésirables émergents avec le traitement (TEAEs) de MSB11022 et Humira® de respectivement 51,6% (3,6% d'effets indésirables sévères) et 53,2% (2,7% d'effets indésirables sévères) à la 16^{ème} semaine. A la 66^{ème} semaine, respectivement 78.3% (n=173) et 77,3% (n=92) ont présenté des TEAEs. D'un point de vu de l'immunogénicité, les chiffres sont globalement les mêmes que dans l'étude PK, mais cette fois ci, la présence de NAbs (anticorps neutralisants, impactant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et donc l'efficacité à des degrés plus ou moins élevé) a été recherchée. Pendant la période principale (jusqu'à la semaine 16), pour MSB11022, on a observé des NAbs chez 41,1%, contre 42,3% à l'Humira®(89,90).

5.3. Le concept de "Totality of evidence"

Le développement d'un biosimilaire tel qu'il est décrit dans la figure 10 représente un concept clé de "*totality of evidence*" que l'on pourrait traduire par l'ensemble des preuves. Cet ensemble de preuves est la totalité des données qui sont transmises aux autorités de santé lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ceci regroupe donc toutes les données générées lors des analyses de caractérisations physico-chimiques, des tests in-vitro et études précliniques animales (qui ne sont pas impératives dans la mesure où le profil toxicologique est déjà connu), des essais cliniques PK/PD, et des essais cliniques de d'efficacité/sécurité. Un autre type de données importantes que doit contenir cet ensemble de preuves relatives aux procédés de fabrication, sa robustesse et sa reproductibilité. Pour la FDA, les données d'immunogénicité sont considérées comme critiques. L'ensemble de ces données, qui permettent de d'établir la biosimilarité doit être suffisamment important pour pouvoir être extrapolées à d'autres indications que celle(s) présentée(s) dans les essais cliniques(81).

Pour le biosimilaire d'adalimumab de Fresenius, c'est en suivant ce concept de développement que Fresenius Kabi SwissBiosim a soumis son médicament au CHMP de l'Union Européenne en octobre 2017 avec comme données cliniques les deux études présentées. Le CHMP a délivré un avis positif pour Idacio® en seringue préremplie 40mg, stylo prérempli 40mg, et flacon 40mg/0,8mL pour la forme pédiatrique (adalimumab) le 31 janvier 2019, pour le psoriasis chez l'adulte, mais également toutes les autres indications couvertes par Humira® :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite idiopathique juvénile
- Spondylarthrite Ankylosante
- Rhumatisme psoriasique
- Psoriasis en plaque pédiatrique
- Hidrosadénite suppurative

- Maladie de Crohn (adulte et pédiatrique)
- Rectocolite Hémorragique
- Uvéite (adulte et pédiatrique)

Dès lors qu'un médicament est mis sur le marché, un système de pharmacovigilance doit être mis en place. La pharmacovigilance permet de garantir la sécurité du médicament lors de son utilisation.

6. Pharmacovigilance

A l'instar des médicaments obtenus par synthèse chimique, les médicaments biologiques, dont les biosimilaires font partis, disposent d'un système de pharmacovigilance qui vise à surveiller le médicament de la première injection l'homme, jusqu'à son utilisation dans « la vraie vie ». En revanche, à l'inverse des médicaments obtenus par synthèse chimique, la complexité des processus de fabrication et les différentes étapes qui définissent la forme finale de ces médicaments sont telles qu'un changement mineur peut grandement impacter la qualité finale du produit et donc sa sécurité(91).

6.1. Immunogénicité

Tous les médicaments présentent un risque lié à leur utilisation. Leur accès au marché est permis suite à l'évaluation de la balance bénéfice-risque reposant sur les données de sécurité et d'efficacité générées pendant le développement clinique.

Cette balance est régulièrement évaluée grâce aux données de pharmacovigilance générées pendant son utilisation dans le monde réel. Les risques potentiels peuvent être immunogènes, pharmacologiques, lié aux excipients, ou aux impuretés retrouvées dans le produit final. Pour un biosimilaire, le risque immunologique est de facto majorée dans la mesure où il s'agit d'un médicament biologique. Dans la plupart des cas, l'immunogénicité du médicament ne va pas avoir d'impact sur la clinique, ni sur la balance bénéfice risque. Dans le cas le plus problématique, l'immunogénicité peut être responsable d'une inefficacité du médicament, de réactions anaphylactiques ou bien de réactions croisées immunitaires à cause de complexes immuns circulants. Elle ne peut pas être évaluée par des études non-cliniques. C'est pourquoi est impératif que l'immunogénicité soit évaluée pendant le développement clinique (cf 5.2.3.2) et après grâce aux données de pharmacovigilance.

6.2. *Risk management plan* – Plan de gestion des risques

Comme tout médicament, un biosimilaire doit inclure dans sa demande d'AMM en Europe, un *risk management plan*/plan de gestion des risques, qui détaille les questions de sécurité du médicament (les effets indésirables graves identifiés, et ceux potentiels qui doivent faire l'objet d'un suivi entre autres). Dans le cas d'un biosimilaire, ce RMP se base sur les données générées d'une part par les études cliniques de MSB11022 (trois études : Pharmacocinétique, psoriasis et polyarthrite rhumatoïde), mais également par les données générées par les études et la pharmacovigilance de l'*originator*. Il est possible de ne pas reprendre les question

de sécurité du RMP de l'*originator*, mais ceci nécessite une justification auprès des autorités de santé(91).

En plus de ces questions de sécurité, les études de phase IV ou de post marketing qui concernent le biosimilaire sont détaillées dans ce RMP. Ces études post-marketing permettent de suivre le médicament dans son utilisation dans le monde réel. Pour IDACIO®, il sera intégré à deux études de phase IV :

- RABBIT : étude prospective, observationnelle de cohorte de minimum 300 patients, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité à long terme et les coûts associés aux thérapies inhibitrice de TNF- α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
- IBD UK : étude prospective, observationnelle de cohorte de minimum 300 patients, dont l'objectif est de faciliter l'amélioration de la prise en charge des patients dans les MICI, et l'accès à cette prise en charge au Royaume-Uni, ainsi qu'améliorer la compréhension des évènements à long terme dans ces pathologies.

L'objectif de ces études de phase IV est de contribuer à augmenter les données sur adalimumab, en particulier d'estimer les incidences d'effets indésirables identifiés dans le *risk management plan*(92).

6.3. Periodic Safety Update Report

Lorsqu'un médicament est commercialisé en France, le titulaire de l'AMM doit faire parvenir aux autorités un document appelé Periodic Safety Update Report (PSUR). Le but de ce document est d'évaluer le profil de sécurité d'un médicament. Dans le cas d'un médicament *originator*, le PSUR doit être transmis aux autorités de santé tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis tous les ans les 3 années d'après, et ensuite tous les 5 ans, lors de chaque réinscription. Dans le cas des biosimilaire, on retrouve plusieurs médicament avec la même substance active. Ainsi, il y a plusieurs PSURs pour chaque produit, les biosimilaires et l'*originator*. Toutes les données sont récupérées en parallèle, et l'évaluation de ces PSUR se fait selon une procédure unique européenne des PSUR(91).

6.4. Gestion des signalements

Les prérequis de la gestion des signalements des cas de pharmacovigilance sont identiques pour les médicament biologiques qu'ils soient *originator* ou bien biosimilaire.

L'objectif de la pharmacovigilance est de détecter et évaluer en continu les potentiels nouveaux risques cliniques qui pourraient émerger lors de l'utilisation du biosimilaire. Le système de signalement se doit d'être particulièrement sensible pour détecter un risque après un changement dans le processus de fabrication du médicament qui est assez fréquent pour les médicaments biologiques. Ces risques cliniques ou immunologiques font l'objet d'une surveillance continue pendant toute la durée de vie du médicament.

La visibilité sur l'exposition de la population au médicament est importante afin de permettre l'évaluation des risques et prendre les mesures nécessaires en cas de signalements sur un produit (nombre de prescription, nombres de lots libérés, idéalement le nombre de patients traités mais cette donnée est très compliquée pour un médicament utilisé aussi bien en ville qu'à l'hôpital). Fresenius Kabi devra traiter chaque signalement au cas par cas, en prenant en compte le lot impliqué.

Conformément à la réglementation, IDACIO® sera sous surveillance renforcée pendant 5 ans. C'est en effet la règle pour les médicaments bénéficiant de leur première AMM. Cette surveillance renforcée se traduit par un petit triangle sur le résumé caractéristiques du produit et le matériel promotionnel. (91)

6.5. Déclaration d'effets indésirables

La déclaration des effets indésirables est très cadrée. Elle peut soit être sollicitée soit non sollicitée. Pour déclarer un effet indésirable 4 éléments sont impératifs : un médicament, un patient, un effet indésirable suspecté et un déclarant(93).

6.5.1. Les déclarations sollicitées

Ces déclarations sollicitées sont celles récoltées à la demande du titulaire de l'AMM, notamment tous les effets indésirables pendant les essais cliniques, lors de sondages auprès des médecins et/ou patients, des études post-marketings.(93)

6.5.2. Les déclarations non sollicitées

Déclarations spontanées :

Ces déclarations sont réalisées spontanément par des professionnels de santé, des associations de patients ou bien directement par des patients auprès du titulaire de l'AMM ou bien d'un centre régional de pharmacovigilance. Ces déclarations ne concernent pas des patients inclus dans une étude clinique, mais bien des patients qui utilisent le médicament pour traiter leur pathologie au quotidien(93).

Déclarations dans la littérature :

Pour la surveillance du profil de sécurité et de la balance bénéfice-risque d'un médicament, la littérature médicale et scientifique est une source importante d'information. Ainsi le laboratoire qui commercialise un médicament doit impérativement faire de la veille pour détecter le moindre effet indésirable en lien avec l'utilisation de leur médicament(93).

Réseaux sociaux :

Désormais les laboratoires doivent également faire de la veille sur toutes les formes de réseaux sociaux (twitter, facebook, instagram etc...) mais également sur tous les médias digitaux, notamment les forums en ligne. Ces plateformes peuvent être un vecteur important de déclarations non sollicitées d'effets indésirables (exemple : une personne peut twitter qu'elle a très mal au bras après une injection d'IDACIO®, ou bien sur un forum des patients peuvent échanger sur leur manière de gérer leur pathologie et être amené à parler d'effets indésirables de leur traitement). L'inconvénient de ce genre de déclarations est le risque de doublon (pas de

possibilité de savoir si ces patients en ligne n'ont pas déclaré spontanément l'effet dont ils parlent), ou bien le manque d'information sur le cas. Quoiqu'il en soit, cette veille sur les médias sociaux est désormais recommandée aux industriels par l'EMA(93).

Les obligations de pharmacovigilance s'appliquent de la même manière que pour n'importe médicaments sur le marché et est particulièrement réglementé par les autorités de santé dans le but de garantir une sécurité maximale pendant la totalité de la durée de commercialisation du médicament.

7. Perspective d'avenir

L'arrivée des biosimilaires sur le marché est relativement récente. Le nombre de spécialités dont les brevets vont expirer va augmenter au cours des années à venir, offrant des perspectives intéressantes pour les biosimilaires et les systèmes de santé.

7.1. Impact économique de la pathologie

L'impact économique de la pathologie est majeur. En effet, il y a d'une part les coûts directs, qui sont les couts pharmacologiques (médicaments) et non pharmacologiques (hospitalisations, transports, consultations), et les couts indirects (arrêt maladie, perte de productivité au travail, chômage, retraite anticipée), qui eux sont plus difficiles à évaluer(94). Une revue systématique de la littérature dans les bases de données MEDLINE et EMBASE a été réalisée en mai 2015 pour identifier les études qui ont évalué les couts du psoriasis dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni). Sur un total de 775 publications de recensées, 14 ont été retenues pour participer à l'analyse. Ces coûts ont été

multipliés par un facteur permettant de lisser les différences de niveau de vie entre les pays (\$PPP (purchasing power parity : parité du pouvoir d'achat)). Les coûts annuels par patients étaient entre \$2077 et \$13132PPP pour le psoriasis, et \$10924 et \$17050PPP pour le rhumatisme psoriasique dans les 5 pays européens mentionnés. L'apparition liés aux traitements ont beaucoup augmenté avec l'apparition des médicaments biologiques. En revanche, ces médicaments ont permis de réduire les coûts liés aux hospitalisations (\$2902 à \$695 PPP) et les coûts indirects(94). Aux Etats-Unis, en 2018, Les estimations des coûts annuels totaux et directs des soins de santé pour le psoriasis modéré à sévère étaient de \$22 713 par patient et de \$13 731, respectivement (ajusté au cours du dollars US de 2012)(95).

7.2. Concept d'interchangeabilité

Actuellement, les médicaments biologiques sont de plus en plus répandus dans le paysage thérapeutique mondial. L'apparition des biosimilaires est en train de modifier ce paysage. Et pour le modifier encore plus, les biosimilaires s'appuient sur un concept qui devrait pouvoir ouvrir le marché, et favoriser des réductions de coûts supérieures à celle déjà observées. Ce concept est l'interchangeabilité. Il correspond au fait de changer un traitement par le produit de référence par un de ses biosimilaires(96).

Cette notion d'interchangeabilité, s'appuie sur la similarité du biosimilaire à l'*originator*. De fait, il est très important d'évaluer les risques potentiels de changer un traitement avec le médicament de référence par son biosimilaire. Pour évaluer ces risques, il faut d'abord s'attarder sur le développement des biosimilaires.

D'après les *guidelines* de l'EMA, la comparabilité entre un médicament de référence et un candidat biosimilaire doit se faire, sur les caractéristiques structurelles et physico-chimiques, sur l'activité in vitro du candidat. Toutes ces données sont complétées par des études cliniques assimilées à des phase I (études PK/PD), et des phases III (sécurité et efficacité)(97). Dès lors qu'un biosimilaire est approuvé par les autorités de santé, il est similaire. A noter que pour tous les médicaments biologiques, on retrouve une variabilité inhérente au processus de fabrication. « L'usine » qui fabrique la protéine est une cellule vivante. C'est la raison pour laquelle un biosimilaire ne peut être strictement identique à l'*originator*, de la même manière que deux lots d'*originator* ne peuvent pas être strictement identiques(98). Seul le processus de fabrication diffère entre l'*originator* et les biosimilaires. A noter également que les processus de fabrications des *originator* évoluent dans le temps. D'après la conférence « *What's new : Latest news on biologicals treatments* » - « To Switch or not to Switch ? » donnée au congrès EULAR 2019 par le Professeur Tore K. Kvien, après l'obtention de l'AMM, AbbVie® a modifié 19 fois son procédé de fabrication de l'Humira®. Le paradoxe de ce concept d'interchangeabilité est que cette variabilité inhérente à la fabrication mais également les changements de procédés de fabrication est acceptée par les prescripteurs (car probablement ignorée), en revanche la variabilité des biosimilaires, bien que soutenue par des données scientifiques robustes, pose encore problème.

Pour supporter ce concept, de nombreuses études de phase III de candidats biosimilaires ont intégré un paramètre d'interchangeabilité(99). C'est notamment un paramètre qui a été exploré pour MSB11022 dans l'étude AURIEL-PsO(90).

Que ce soit d'un point de vu de l'efficacité ou bien de la sécurité, aucune différence significative n'a été observée à la 52^{ème} semaine entre le bras contrôle (sans changement), et le bras avec le changement à la 16^{ème} semaine(90).

L'efficacité du changement a été évaluée avec des paramètres d'évaluation secondaires qui était le pourcentage des patients chez qui on a observé une réduction du score PASI de 50, 75, 90, et 100% à la semaine 52 :

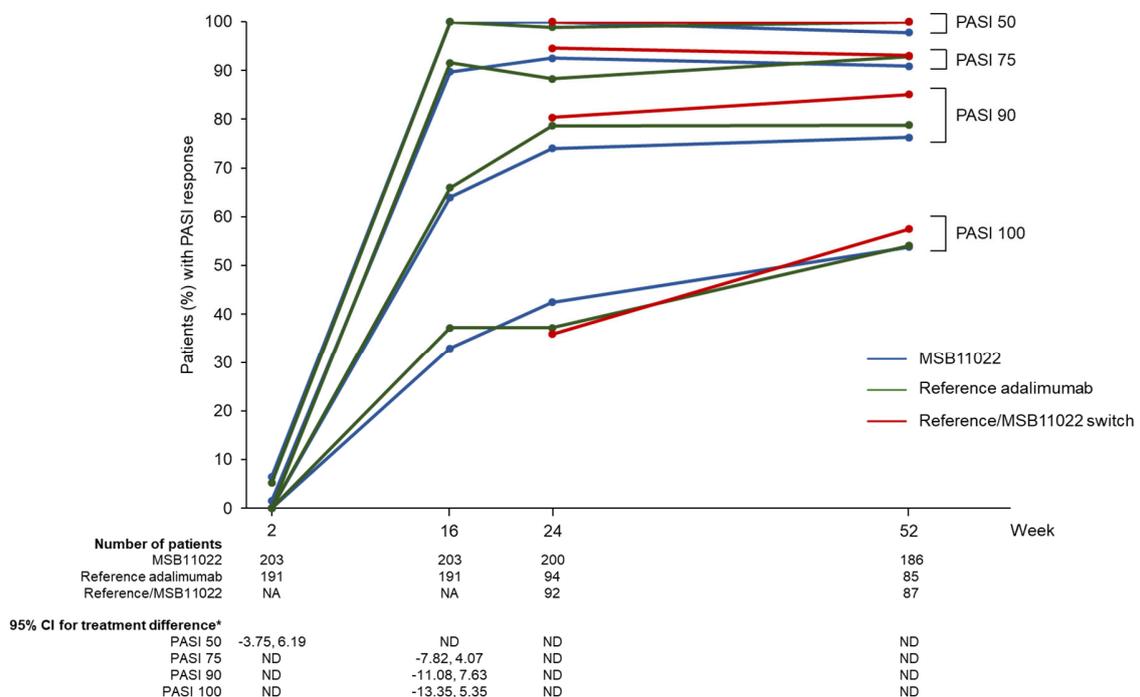


Fig 12. Comparaison de l'efficacité après changement de la spécialité vers le biosimilaire, d'après publication AURIEL-Pso

Concernant la sécurité, à la semaine 66, 75,2% (n=76) des patients du groupe avec le changement et 77,3% (n=92) des patients du groupe du produit de référence ont présenté des TEAEs (Treatments Emergent Adverse Effects : Effets Indésirables Emergeant lors du traitement).

D'un point de vue de l'immunogénicité, à la 52^{ème} semaine 92,1% et 94,1% des patients respectivement dans les bras du médicament de référence et le bras avec le changement ont eu un résultat positif aux ADA. Pour les anticorps neutralisants, respectivement 61,4% et 58,4% des patients en ont développés. Ces données sur l'interchangeabilité viennent élargir les données plus globales sur ce sujet.

En effet, récemment, de nombreuses études dans le monde réel sont venues enrichir les données déjà générées lors des essais cliniques. La plus célèbre ne concerne pas l'adalimumab, mais l'infliximab, et a été financée par le gouvernement Norvégien. Il s'agit de l'étude NOR-SWITCH. Cette phase IV était une étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle, multicentrique (40 centres en Norvège) sur 52 semaines, avec une extension. 482 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients inclus devaient initialement être traités par infliximab, depuis plus de 6 mois pour une des pathologies, stables, suivantes :

- Psoriasis en plaque
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Spondylarthrite ankylosante
- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique

Le critère principal d'évaluation était l'aggravation de la pathologie selon des scores cliniques prédéfinis selon les pathologies. Les paramètres secondaires incluaient le temps nécessaire à l'aggravation de la pathologie, l'arrêt du traitement, le changement dans la vitesse de sédimentation et de CRP.

Les résultats ont démontré, pour le critère d'évaluation principal, une non-infériorité du changement vers le biosimilaire par rapport au maintien de l'infliximab référence. 26% (n=53) des patients dans le bras de référence ont présenté une aggravation de leur pathologie contre 30% (n=61) dans le bras avec le biosimilaire. La différence observée était de -4,4% (CI_{0,95}= [-12,7% ; 3,9%]), inclus dans $\pm 15\%$ pour établir un similarité dans les biosimilaires. Aucune différence n'a non plus été observée pour des différences concernant l'immunogénicité et la sécurité(100). La conclusion de cette étude est que bien que aucune différence clinique n'ait été observée, l'intervalle $\pm 15\%$ pourrait être un peu large pour observer des différences, mais également que bien que cette étude constitue un ensemble de données robustes, il faut que ce sujet soit plus exploré pour être extrapolé à tous les médicaments biologiques.

L'ensemble des données générées pour chaque candidat biosimilaire développé ou en cours de développement a permis aux autorités de santé et des sociétés médicales de se positionner en faveur d'adopter ce changement, notamment la British Association of Dermatology sans restriction de biosimilaires. Ces changements doivent cependant être clairement expliqués aux patients et aux médecins pour éviter l'apparition d'un effet nocebo, et un arrêt du médicament. Les médicaments en question doivent faire l'objet d'une surveillance pharmacovigilance renforcée (99).

7.3. Bénéfice global estimé

D'après la conférence « *What's new : Latest news on biologicals treatments* » - « To Switch or not to Switch ? » donnée au congrès EULAR 2019 par le Professeur Tore

K. Kvien, depuis 2012 le prix annuel d'une thérapie d'Humira® est passé de 19 000\$ à 38 000\$ en 2019. A noter que le premier biosimilaire d'adalimumab ne sera commercialisé aux États-Unis qu'à partir de 2022. Le marché des biosimilaires s'est ouvert pour deux raisons. La première est l'expiration de brevets protégeant les biomédicaments de référence. La deuxième est l'apport d'un bénéfice non négligeable en termes d'accès aux soins. En effet, depuis 2012 le prix annuel d'une thérapie d'Humira® est passé de 19 000\$ à 38 000\$ en 2019. Or en 2012, un sondage auprès de spécialistes (dermatologues et rhumatologues) aux États-Unis, a montré une utilisation de médicaments biologiques chez les patients atteints de psoriasis sévère à modéré de seulement 35,8% et de 52,7% chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. La raison principale de la sous-utilisation de ces biomédicaments est une raison financière d'après les médecins interrogés pour 28,7 à 57,4% des patients (101). Par conséquent, le nombre de patients qui pourrait bénéficier de l'émergence des biosimilaires est considérable. C'est donc cette population qui est principalement ciblée. En effet, le prix de vente d'un biosimilaire est inférieur au prix de vente du biomédicament de référence. Cela s'explique par plusieurs raisons. D'une part, le coût des essais cliniques est évaluée à 40 millions de dollars (102), contre 262 millions de cout médian dans pour les médicaments innovants (103) et d'autre part le coût total du développement d'un biosimilaire total se situera entre 250 et 450 millions de dollars (102), contre 1,395 milliards pour un médicament innovant (103). Ces réductions de coût seront potentiellement jusqu'à 30% inférieures au prix de l'*originator*(95). Avec toutes les considérations liées aux politiques de remboursements, à l'aptitude des médecins à prescrire des

biosimilaires, on estime les réductions des dépenses de 4% des dépenses biologiques totales de 2014 à 2024(104). Or d'après les estimations de l'IMS (*Institute for Healthcare Informatics*), le marché mondial des thérapies biologiques représentera des dépenses annuelles de 390 milliards de dollars en 2020, dont 40 milliards pour les biosimilaires. Ceci représenterait une économie de près de 16 milliard rien que sur l'année 2020(105). Un exemple concret de la réduction des coûts est pour l'etanercept, ou l'*originator* Enbrel® 50mg coute environ 10300€ par an, contre 8800€ pour Benepali®, biosimilaire d'etanercept, pour une administration hebdomadaire(106). Ces économies seront garanties également par l'interchangeabilité, puisque cela permettra de réduire les coûts des thérapies déjà initiées avec un *originator*.

En plus du bénéfice financier qui s'appliquera directement aux patients ou aux États selon le modèle de sécurité sociale, les industriels qui travaillent sur ces médicaments peuvent chercher à innover sur le produit en lui-même. Les possibilités d'innovation vont concerner les processus de fabrication, les dispositifs médicaux d'injection pour faciliter l'observance (auto-injecteur, seringues préremplies sécurisées), voire les services associés à leur médicament. En effet la notion de suivi du traitement est impérative pour l'efficacité de ce traitement chronique, et ses conséquences sur la qualité de vie des patients.

8. Conclusion

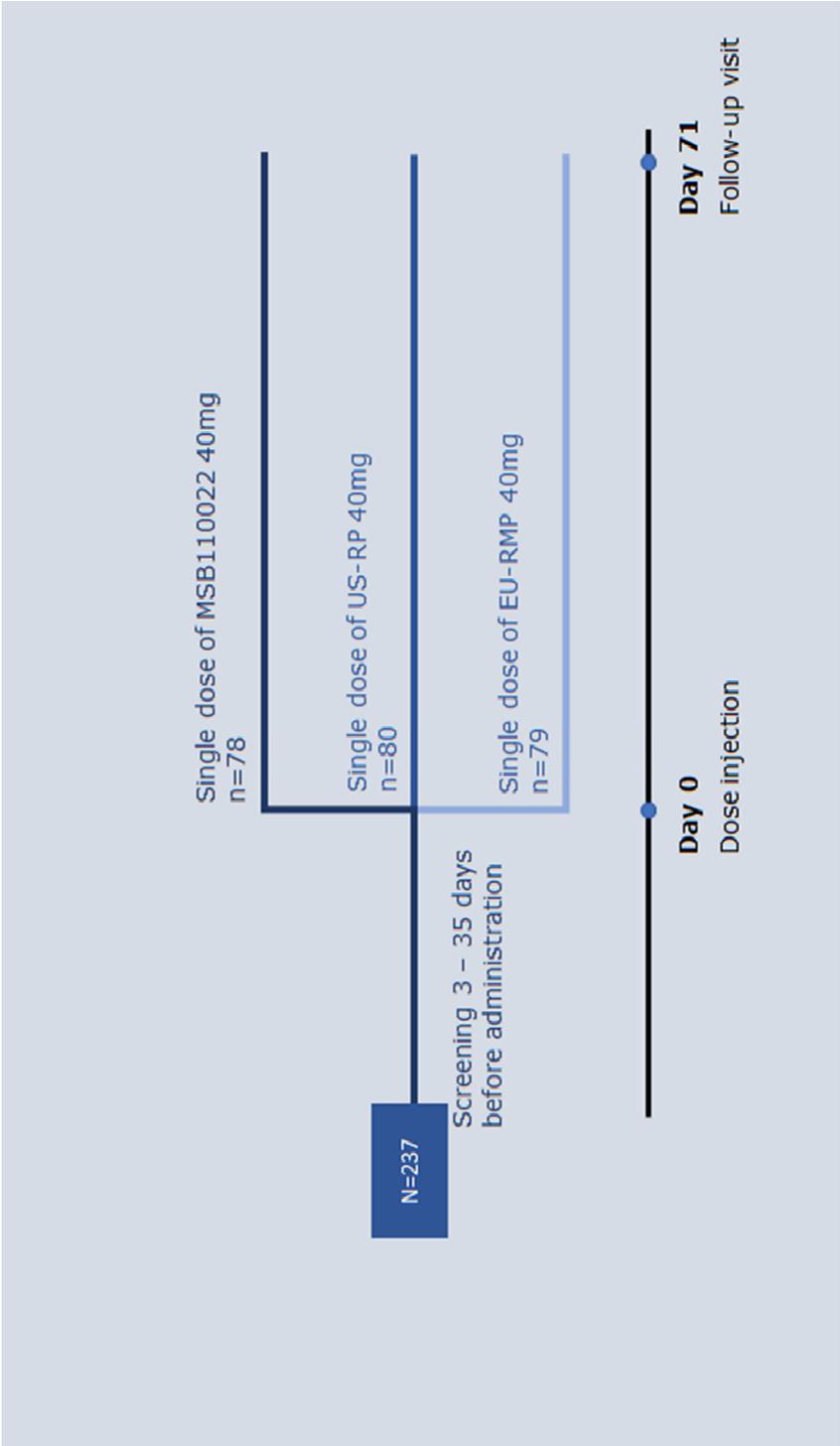
Le psoriasis est une pathologie de la peau, avec parfois des atteintes articulaires graves, chronique et incurable qui touche un très grand nombre d'individus dans le monde. Le cout de sa prise en charge est particulièrement élevé. Par exemple le

coût moyen d'une biothérapie annuelle aux États-Unis est de 22 713\$ pour une atteinte modérée à sévère (95). L'arrivée sur le marché de biosimilaires a pour but de réduire le prix de ventes des biothérapies et pourrait ainsi permettre d'élargir leur accès à tous les patients dans le besoin. Chez Fresenius Kabi, lors du développement d'un biosimilaire d'adalimumab, de nombreuses étapes ont été nécessaires. En effet, une fois le processus de synthèse mis au point, une étape de développement préclinique a précédé les essais cliniques. Les données de deux essais cliniques ont été soumis pour l'obtention de l'AMM auprès de l'EMA. Une étude de pharmacocinétique chez des volontaires sains, pour prouver la similarité PK, et une étude d'efficacité, sécurité et immunogénicité chez des patients atteints de psoriasis pour prouver la similarité d'un point de vue clinique. L'ensemble des données générées, en suivant le principe du *totality of evidence* a permis d'obtenir l'approbation par le CHMP le 31 janvier 2019, et la prescription du premier traitement IDACIO® en Allemagne en Mai 2019. Idacio® sera l'objet d'une attention particulière pendant 5 ans par les autorités de santé comme tout médicament nouvellement commercialisé. Bien qu'Idacio® soit disponible sur le marché européen, celui-ci représente cependant qu'une partie limitée des ventes d'Humira®. Le marché principal pour de nombreux biosimilaires est et sera aux États-Unis. En effet le système de santé américain paraît encore plus adapté à l'émergence des biosimilaires tant les traitements coûtent cher (une année d'Humira® coûte actuellement 38000\$ dollars, mais en raison de certains surcoûts, Forbes l'évaluait à 50 000\$ annuels en 2018). En raison de contraintes liées à la propriété intellectuelle, le biosimilaire de l'adalimumab IDACIO® ne sera disponible

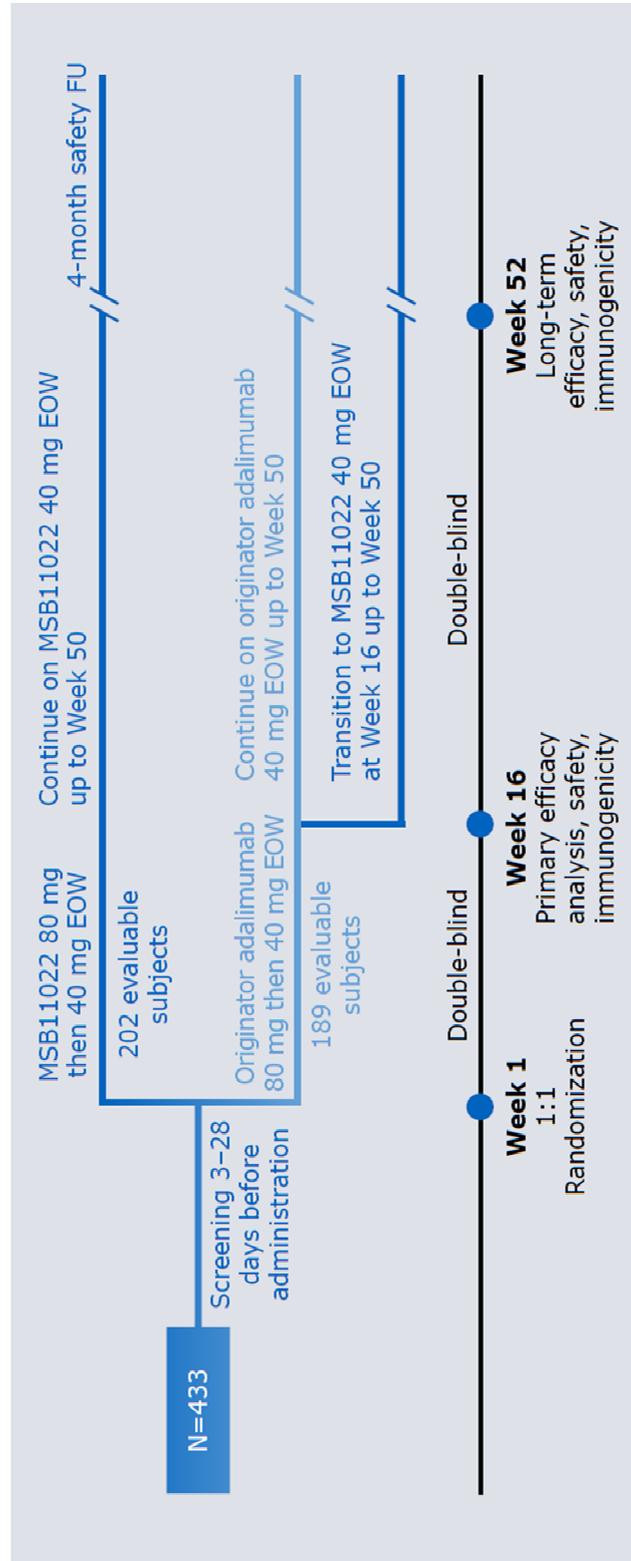
pour les patients américains qu'à partir de 2023 au plus tôt. Les contraintes de propriétés intellectuelles sont indépendantes des décisions des autorités de santé. En effet les autorités de santé statuent sur l'aspect réglementaire et les autorisations de mise sur le marché mais pas sur des questions de propriétés intellectuelles qui ne concernent que les entreprises entre elles.

Le développement d'un biosimilaire est donc un processus complexe. Cette complexité s'explique par un processus de fabrication difficile à mettre au point, puis également par le besoin impératif que la molécule soit similaire d'un point de vue pharmacocinétique d'une part et d'un point de vue clinique d'autre part. A la différence des génériques, ces produits sont coûteux à développer et demande un savoir-faire en matière de médicaments issus de biotechnologies. C'est la raison pour laquelle l'immense majorité des compagnies qui se sont lancées dans le marché du biosimilaire et notamment de l'adalimumab sont des entreprises qui possèdent des médicaments biologiques dans leur portefeuille de produits.

Annexe 1 : Design de l'étude de bioequivalence PK/PD de MSB11022 vs EU-RMP et US-RP

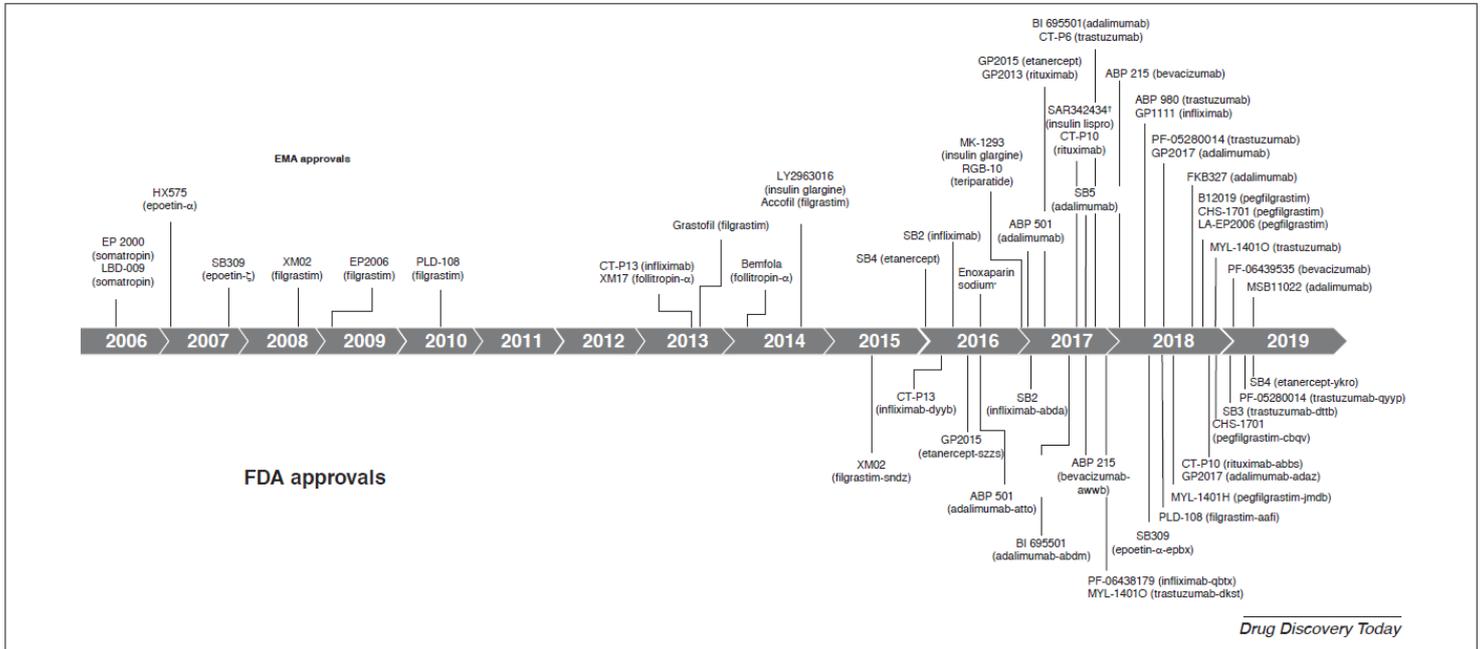


Annexe 2 : Schéma de l'étude d'efficacité du biosimilaire MSB11022 de Merck/Fresenius-Kabi chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère (AURIEL-PsO)



Week 50: last administration of trial treatment; Week 52: last study visit. EOW = every other week; FU = follow-up.

Annexe 3 : Calendrier des biosimilaires approuvés par la FDA et l'EMA de 2006 à 2019, d'après « Drug Discovery Today » (extrait de « Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? »)



Bibliographie :

1. Annual Report form 10-K. AbbVie Biotechnologies Ltd; 2017 p. 212.
2. Item 114 – UE 4 Psoriasis. *Ann Dermatol Vénérologie*. mars 20 ;145:S45-56.
3. World Health Organization. Global report on Psoriasis. Geneva, Switzerland : World Health Organization Publications; 2016 p. 48.
4. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee K-A, Alhusayen R, et al. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: A population-based study. *Arthritis Care Res [En ligne]*. 1 sept 2018 [cité le 24 déc 2018]; Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23743>
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*. mars 2017;76(3):377-90.
6. Bens G, Maccari F, Estève É. Psoriasis : une maladie systémique. *Presse Médicale*. avr 2012;41(4):338-48.
7. Sharif K, Watad A, Coplan L, Lichtbroun B, Krosser A, Lichtbroun M, et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev*. oct 2018;17(10):967-83.
8. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. août 2017;44(8):863-72.
9. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Dans: *Annales de dermatologie et vénéréologie*. Elsevier Masson; 2005.
10. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. Dans: *Encyclopédie Méd Chir, Dermatologie 98-085-A-10* . Paris. Elsevier; 2002. p. 16.
11. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 7 avr 2017;18(4):789.
12. Viac J, Réano A, Haftek M. Physiologie cutanée : physiologie de la kératinisation épidermique. Dans: *Encyclopédie Méd Chir Dermatologie, 27-070-A-20*. Paris : Elsevier; 1999. p. 5.
13. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol*. févr 2014;62(1):10-23.
14. Benhadou F, Mintoff D, del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology*. 19 déc 2018;1-10.
15. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. avr 2016;76(6):675-705.

16. Shiba M, Kato T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, Haruna T, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital. *J Cardiol* [En ligne]. déc 2018 [cité le 10 janv 2019]; Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0914508718303496>
17. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. juill 2013;72(7):1200-5.
18. Awosika O, Eleryan MG, Rengifo-Pardo M, Doherty L, Martin LW, Ehrlich A. A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. juin 2018;11(6):33-7.
19. Salek SS, Pradeep A, Guly C, Ramanan AV, Rosenbaum JT. Uveitis and Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis. *Am J Ophthalmol*. janv 2018;185:68-74.
20. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol*. avr 2015;135(4):984-91.
21. Whan B. K, Dana J, Jensen Y. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. avr 2017;63:278-85.
22. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235.
23. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 1ère. de boeck; 195 p.
24. Tanew A, Lim HW. Phototherapy for psoriasis - outdated or underused? *Br J Dermatol*. nov 2018;179(5):1019-20.
25. Pillon F, Buxeraud J. Prise en charge du psoriasis par la photothérapie, une alternative. *Actual Pharm*. sept 2015;54(548):33-5.
26. França TF, Diniz AV, Silva IL da, Carvalho RRPC, Lopes VK, Zanuncio VV. Phototherapy with PUVA: Versatility and efficacy in dermatoses. *Rev Assoc Médica Bras*. mai 2017;63(5):393-6.
27. Beani J-C, Jeanmougin M. La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie. *Ann Dermatol Vénérologie*. janv 2010;137(1):21-31.
28. Béani J-C, Jeanmougin M. Photothérapies du psoriasis. *Ann Dermatol Vénérologie*. déc 2011;138(12):826-8.
29. Sławińska M, Hlebowicz M, Iżycka-Świeszewska E, Sikorska M, Sokołowska-Wojdyło M, Smiatacz T, et al. Dermoscopic observations in disseminated cryptococcosis with cutaneous involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. juin 2018;32(6):e223-4.
30. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. mai 2010;162(5):952-63.

31. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mars 2015;44(3):203-11.
32. Tian H, Cronstein B. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2007;65(3):168-73.
33. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of Action of Cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000;47:119-25.
34. Young M, Roebuck HL. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. *J Am Assoc Nurse Pract.* déc 2016;28(12):683-95.
35. Bernard J. Biomédicaments en France état des lieux 2014. LEEM; sept 2014 p. 33.
36. Scheen AJ, Moutschen M. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Rev Med Liège.* 2009;(64):233-6.
37. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 1 nov 2017;18(11):2297.
38. Avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé sur le Stelara. HAS; oct 2014 p. 41. Rapport no 2.
39. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* janv 2017;76(1):60-69.e9.
40. Bardin T, Fournié B. Formes cliniques et évolution du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum.* 2002;69:630-4.
41. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2018;48(1):28-34.
42. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* avr 2010;24:31-5.
43. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet.* juin 2018;391(10136):2273-84.
44. Salliot C, Dernis E, Lavie F, Cantagrel A, Gaudin P, Wendling D, et al. Diagnostic du rhumatisme psoriasique de forme périphérique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse systématique de la littérature et de l'opinion d'experts. *Rev Rhum.* 2007;74:S15-22.
45. Richard M-A, Barnette T, Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* août 2014;28:3-12.

46. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):295-311.
47. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* août 2006;54(8):2665-73.
48. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* janv 2017;76:21-37.
49. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2000;59(11):841-9.
50. Marin J, Acosta Felquer ML, Soriano E. Spotlight on certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis: efficacy, safety and place in therapy. *Open Access Rheumatol Res Rev.* mai 2018;Volume 10:33-41.
51. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssière B, Van der Aa A, Tasset C, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet.* août 2015;54(8):859-74.
52. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* avr 2018;77(4):523-32.
53. Al-Janabi A, Jabbar-Lopez ZK, Griffiths CEM, Yiu ZZN. Risankizumab versus ustekinumab for plaque psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol* [En ligne]. 11 janv 2019 [cité le 31 janv 2019]; Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.17624>
54. European Medicines Agency. Humira (adalimumab) EPAR summary for the public. 2017.
55. AbbVie Biotechnologies Ltd. FDA Prescribing Information for Humira. 2002.
56. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* janv 2008;58(1):106-15.
57. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION): Adalimumab vs. methotrexate in psoriasis. *Br J Dermatol.* 28 nov 2007;158(3):558-66.
58. Richter L, Vujic I, Sesti A, Monshi B, Sanlorenzo M, Posch C, et al. Etanercept, adalimumab, and ustekinumab in psoriasis: analysis of 209 treatment series in Austria. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* mars 2017;15(3):309-17.
59. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* oct

2016;388(10055):2023-38.

60. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.e42.
61. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview [En ligne]. [cité le 11 août 2019]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
62. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther*. mai 2017;Volume 11:1509-15.
63. U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Biosimilar Product Information; 18 janv 2019. Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicalapplications/biosimilars/ucm580432.htm>
64. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs*. mars 2011;3(2):209-17.
65. Poticha D, Duncan MW. Intellectual Property - The Foundation of Innovation. *J Mass Spectrom* [En ligne]. 24 janv 2019 [cité le 11 févr 2019]; Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/jms.4331>
66. Tirole J, Henry C, Trommetter M, Tubiana L, Caillaud B. Propriété Intellectuelle. Paris : Conseil d'Analyse Economique; 2003 p. 193.
67. Smith Rinehart A. Myriad Lessons Learned. *UC Irvine Law Rev*. janv 2015;5:1147-92.
68. Roche Products, Inc. v. Bolar Pharmaceuticals Co. 572 F. Supp. 255 (E.D.N.Y 1983). Vol. 572, Federal Supplement. 1983.
69. Roche Products, Inc. Appellant, v. Bolar Pharmaceutical Co., Inc., Appellee. 1984.
70. Tridico A, Jacobstein J, Wall L. Faciliter la fabrication des médicaments génériques : les exceptions Bolar dans le monde. *Mag OMPI*. juin 2014;
71. Storz U. Intellectual property protection: Strategies for antibody inventions. *mAbs*. mai 2011;3(3):310-7.
72. European Medicines Agency. Amgevita (adalimumab) EPAR product characteristics [En ligne]. 2017. Disponible: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_fr.pdf
73. Neu M, Tschoepe M, Weber C, Fraunhofer W, Redden L, Gastens M, et al., inventeur. High Concentration Anti-TNF alpha Antibody Liquid Formulations. US8,821,865 B2, 2 sept 2014.
74. Neu M, Tschoepe M, Weber C, Fraunhofer W, Redden L, Gastens M, et al.,

inventeur. High Concentration Anti-TNFalpha Antibody Formulation. US2016/0017030 A1, 21 janv 2016. p. 60.

75. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain Perception after Subcutaneous Injections of Media Containing Different Buffers. *Basic Clinical Pharmacol.* févr 2006;98(2):218-21.

76.

77. Boehringer continues to threaten AbbVie's US patents for Humira [En ligne]. *Pharmaceutical technology*; Disponible: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/future-of-abbvie-s-humira/>

78. AbbVie Biotechnologies Ltd. AbbVie Resolves HUMIRA® (adalimumab) U.S. Patent Litigation with Boehringer Ingelheim [En ligne]. 2019 [cité le 14 janv 2020]. Disponible: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-resolves-humira-adalimumab-us-patent-litigation-with-boehringer-ingelheim.htm>

79. McCamish M, Yoon W, McKay J. Biosimilars: biologics that meet patients' needs and healthcare economics. *Am J Manag Care.* sept 2016;22(13 Suppl):S439-42.

80. Amgen Inc. Biologics and biosimilars [En ligne]. Disponible: https://www.amgenbiosimilars.com/pdfs/pages-from-amgen-biosimiliars-booklet_e-version-final.pdf

81.

82. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances : non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency; déc 2014 p. 13. Rapport no EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1.

83. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):S2-8.

84. Hyland E, Mant T, Vlachos P, Atkins N, Ullmann M, Roy S, et al. Comparison of the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of MSB11022, a biosimilar of adalimumab, with Humira® in healthy subjects: MSB11022, a potential adalimumab biosimilar. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2016;82(4):983-93.

85. Committee for medical products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. European Medicines Agency; 2004. Rapport no CHMP/EWP/2454/02.

86. Committee for medical products for human use. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. European Medicines Agency; mai 2017 p. 24. Rapport no EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1.

87. Committe for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. European Medicines Agency; mai 2012 p. 10. Rapport no EMA/CHMP/BMWP/86289/2010.

88. English WA, Brown JM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Anaesth Intensive Care Med.* sept 2007;8(9):358-60.

89. Hercegová J, Papp KA, Edwards CJ, Chyrok V, Halady T, Ullmann M, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022, a proposed biosimilar of adalimumab, versus adalimumab originator in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. 2018.
90. Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL - PsO: A randomised, double-blind Phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB 11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 17 juin 2019;bjd.18220.
91. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module II. août 2016 p. 19. Rapport no EMA/168402/2014.
92. Fresenius Kabi SwissBiosim. Idacio Risk Management Plan. avr 2019.
93. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI. juill 2017. Rapport no EMA/873138/2011 Rev 2.
94. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermo-Sifiligráficas Engl Ed*. sept 2016;107(7):577-90.
95. Carrascosa J-M, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther*. juin 2018;8(2):173-94.
96. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. avr 2017;31(2):83-91.
97. Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. oct 2014 p. 7. Rapport no CHMP/437/04 Rev 1.
98. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3191-6.
99. Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, Amiot A. Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 6 mai 2019;1-14.
100. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. juin 2017;389(10086):2304-16.
101. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US Perspectives in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Patient and Physician Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Am J Clin Dermatol*. févr 2016;17(1):87-97.
102. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clin Outcomes Res*. févr 2011;29.
103. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry:

New estimates of R&D costs. J Health Econ. mai 2016;47:20-33.

104. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar Cost Savings in the United States: Initial Experience and Future Potential. Rand Health Q. mars 2018;7(4):3.

105. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. IMS Institute for Healthcare Informatics; mars 2016 p. 36.

106. Traitement de fond biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, « Coût pour la métropole chez l'adulte » [En ligne]. Assurance Maladie AMELI; p. 11. Disponible:
<https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/350164/document/2016379-biologiques-mediam.pdf>

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

THESE SOUTENUE PARM.Mathieu Angleys

Le psoriasis est une maladie chronique, auto-immune dont l'organe principalement touché est la peau. La physiopathologie est à l'image de l'organe atteint : complexe. C'est une pathologie que l'on peut traiter pour atténuer ses effets, en revanche, on ne peut pas en guérir. En plus de sa physiopathologie complexe, ses nombreuses comorbidités notamment cardio-vasculaires, métaboliques, digestives, rhumatologiques peuvent être grandement handicapantes. L'arsenal thérapeutique à disposition est varié et peut être classé en deux catégories : les traitements topiques représentés par les corticoïdes et les analogues de la vitamine D et les traitements systémiques représentés par les immunosuppresseurs (méthotrexate ou ciclosporine), l'aprémilast et les médicaments biologiques tels que l'adalimumab.

C'est une pathologie qui peut représenter un lourd fardeau pour les patients les plus atteints. Ce fardeau se traduit par deux éléments, le premier, est la clinique de la maladie, qui peut être handicapante et avoir des conséquences sur la vie sociale par exemple. Le second, est l'accès au soin et aux médicaments de pointe. C'est sur ces deux aspects que les biosimilaires ont et vont pouvoir avoir un impact majeur. En effet, le processus de création d'un biosimilaire est réglementairement encadré pour valider que les produits soient similaires au médicament originator, d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que d'un point de vu sécurité et clinique. L'exemple

détaillé dans cette thèse qui concerne le développement clinique d'un biosimilaire d'adalimumab chez Fresenius Kabi met en avant plusieurs éléments. D'une part, le fait que le paradigme de développement d'un biosimilaire est totalement à l'inverse d'une spécialité innovante, et d'autre part que cela reste un processus long, qui nécessite une expertise pour pouvoir proposer un médicament de pointe qui permettra le traitement en toute sécurité d'un maximum de patients.

Le psoriasis a été choisi comme fil rouge dans cette thèse car c'est une pathologie qui touche un grand nombre de patients, et également car l'étude pivot qui figure dans le dossier d'AMM concernait des patients atteints de psoriasis. Cela m'a semblé logique d'utiliser cette indication comme thématique principale pour cette thèse.

A propos des études présentées dans cette thèse, chacune d'entre elles ont été conçues selon un protocole « classique » dans le cadre du développement d'un biosimilaire. Concernant la première étude, apparentée à une étude de phase I, celle-ci, comptait un très grand nombre de patients en comparaison d'une phase I traditionnelle, en non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle pour apporter un niveau de preuve suffisant pour soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché.

La deuxième étude, assimilée à une phase III, était randomisée en double aveugle, multicentrique et a permis d'évaluer la similarité d'un point de vue de l'efficacité et de la sécurité clinique du candidat biosimilaire. Cette étude clinique a également permis de générer des données sur l'interchangeabilité entre originator

et biosimilaire, élément clé dans l'utilisation à venir des biosimilaires dans la population.

Toutes les données générées lors du développement du biosimilaire rentrent dans le cadre de la « totality of evidence » décrit dans cette thèse. Cela signifie que cet ensemble de données doit établir la similarité du candidat par rapport à l'originator.

En conclusion, le développement d'un biosimilaire est réglementairement encadré par l'agence européenne du médicament afin d'assurer à la fois sa sécurité, mais aussi son efficacité clinique. L'arrivée des biosimilaires et notamment les biosimilaires d'adalimumab va permettre d'offrir un accès aux soins pour un très grand nombre de patients, en France et dans les pays étrangers en réduisant les coûts liés au traitement de toutes les pathologies auto-immunes traitées par ce médicament.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M. Mathieu Angleys

Le psoriasis est une maladie chronique, auto-immune dont l'organe principalement touché est la peau. La physiopathologie est à l'image de l'organe atteint : complexe. C'est une pathologie que l'on peut traiter pour atténuer ses effets, en revanche, on ne peut pas en guérir. En plus de sa physiopathologie complexe, ses nombreuses comorbidités notamment cardio-vasculaires, métaboliques, digestives, rhumatologiques peuvent être grandement handicapantes. L'arsenal thérapeutique à disposition est varié et peut être classé en deux catégories : les traitements topiques représentés par les corticoïdes et les analogues de la vitamine D et les traitements systémiques représentés par les immunosuppresseurs (méthotrexate ou ciclosporine), l'aprémilast et les médicaments biologiques tels que l'adalimumab.

C'est une pathologie qui peut représenter un lourd fardeau pour les patients les plus atteints. Ce fardeau se traduit par deux éléments, le premier, est la clinique de la maladie, qui peut être handicapante et avoir des conséquences sur la vie sociale par exemple. Le second, est l'accès au soin et aux médicaments de pointe. C'est sur ces deux aspects que les biosimilaires ont et vont pouvoir avoir un impact majeur. En effet, le processus de création d'un biosimilaire est réglementairement encadré pour valider que les produits soient similaires au médicament originateur, d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que d'un point de vue sécurité et clinique. L'exemple détaillé dans cette thèse qui concerne le développement clinique d'un biosimilaire d'adalimumab chez Fresenius Kabi met en avant plusieurs éléments. D'une part, le fait que le paradigme de développement d'un biosimilaire est totalement à l'inverse d'une spécialité innovante, et

d'autre part que cela reste un processus long, qui nécessite une expertise pour pouvoir proposer un médicament de pointe qui permettra le traitement en toute sécurité d'un maximum de patients.

Le psoriasis a été choisi comme fil rouge dans cette thèse car c'est une pathologie qui touche un grand nombre de patients, et également car l'étude pivot qui figure dans le dossier d'AMM concernait des patients atteints de psoriasis. Cela m'a semblé logique d'utiliser cette indication comme thématique principale pour cette thèse.

A propos des études présentées dans cette thèse, chacune d'entre elles ont été conçues selon un protocole « classique » dans le cadre du développement d'un biosimilaire.

Concernant la première étude, apparentée à une étude de phase I, celle-ci, comptait un très grand nombre de patients en comparaison d'une phase I traditionnelle, en non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle pour apporter un niveau de preuve suffisant pour soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché.

La deuxième étude, assimilée à une phase III, était randomisée en double aveugle, multicentrique et a permis d'évaluer la similarité d'un point de vue de l'efficacité et de la sécurité clinique du candidat biosimilaire. Cette étude clinique a également permis de générer des données sur l'interchangeabilité entre originateur et biosimilaire, élément clé dans l'utilisation à venir des biosimilaires dans la population.

Toutes les données générées lors du développement du biosimilaire rentrent dans le cadre de la « totality of evidence » décrit dans cette thèse. Cela signifie que cet ensemble de données doit établir la similarité du candidat par rapport à l'originateur.

En conclusion, le développement d'un biosimilaire est réglementairement encadré par l'agence européenne du médicament afin d'assurer à la fois sa sécurité, mais aussi son efficacité clinique. L'arrivée des biosimilaires et notamment les biosimilaires d'adalimumab va permettre d'offrir un accès aux soins pour un très grand nombre de patients, en France et dans les pays étrangers en réduisant les coûts liés au traitement de toutes les pathologies auto-immunes traitées par ce médicament.

Le Président de la thèse,
Nom :Pr. Roselyne BOULIEU

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 23/02/2021
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie



Signature :

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

**« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs
»**

**« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte
contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des
thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de
recherche de similitudes »**

ANGLEYS Mathieu	
Le développement clinique d'un biosimilaire d'adalimumab par Fresenius Kabi dans la prise en charge du psoriasis et rhumatisme psoriasique.	
Th.D. Pharm., Lyon 1, 2021, 115p	
RÉSUMÉ	
<p>Le psoriasis est une pathologie auto-immune inflammatoire chronique de la peau caractérisée cliniquement par une hyperprolifération des kératinocytes de la peau. Cette pathologie touche plus de 125 millions de personnes dans le monde, et voit son incidence augmenter depuis 20 ans. C'est une pathologie qui est également caractérisée par ses comorbidités cardiovasculaires, métaboliques, et articulaires avec notamment une forme sévère de psoriasis : le rhumatisme psoriasique.</p> <p>Pour traiter le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, il existe un arsenal thérapeutique varié avec notamment pour la forme cutanée, les analogues de la vitamine D ou les corticoïdes en application locale, mais également des traitements systémiques modulant le système immunitaire (immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux ciblant des interleukines impliquées dans la physiopathologie de la maladie).</p> <p>L'adalimumab est un de ces anticorps, et même un des plus utilisés depuis de nombreuses années en raison de son efficacité et de sa sécurité. Certains des brevets le protégeant sont arrivés à expiration et c'est donc la raison pour laquelle certains industriels comme Fresenius Kabi se sont lancés dans le développement d'un biosimilaire de l'adalimumab. D'un point de vue sémantique, on différencie les biosimilaires des génériques en raison des moyens de fabrications qui font appel au vivant pour les biomédicaments, ce qui ne permet de reproduire à l'identique une protéine à l'inverse des molécules synthétisées chimiquement.</p> <p>Pour développer un biosimilaire, le processus est plus court que pour un médicament innovant, mais doit respecter certaines contraintes réglementaires pour assurer d'une part que le médicament reste un médicament de pointe en étant similaire à l'originator d'un point de vue pharmacocinétique, pharmacodynamique mais aussi au niveau de l'efficacité et de la sécurité clinique. Pour garantir tout cela, le développement s'est appuyé sur deux études de non-infériorité, l'une assimilée à une phase 1 qui était une étude clinique pour rechercher la similarité d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique. La deuxième étude, est associée à une phase 3, était désignée pour évaluer la similarité au niveau de l'efficacité clinique et de la sécurité du médicament, d'un point de vue clinique mais aussi immunogénique. L'ensemble des données générées dans le développement d'un biosimilaire s'inscrit dans le concept de « <i>totality of evidence</i> », qui est un pilier du développement d'un biosimilaire.</p> <p>L'arrivée des biosimilaires sur le marché des médicaments devrait permettre de réduire les coûts individuels liés à la pathologie mais aussi de permettre l'accès à ces médicaments de pointe à des populations qui ne le pourraient pas actuellement pour des raisons financières. La réduction des coûts serait maximisée avec la substitution systématique. Cette substitution est recommandée par certains experts s'appuyant sur les données récentes d'études cliniques évaluant les risques immunogènes de cette pratique mais n'est actuellement ni obligatoire ni recommandée par les autorités de santé en France.</p>	
MOTS CLÉS	
Psoriasis, biosimilaire, Adalimumab, Développement Clinique	
JURY	
BOULIEU Roselyne RACAULT Anne-Sophie DUPRÉ Louise	
DATE DE SOUTENANCE	
Mardi 2 mars 2021	
ADRESSE DE L'AUTEUR	
142 Boulevard Vincent Auriol - 75013 Paris	