

UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE
FACULTE DE MEDECINE JACQUES LISFRANC

ANNEE 2023

N°2023/34

Suivre les patients sous anticorps monoclonaux
Monitoring patients receiving monoclonal antibodies

THESE
présentée
à l'UNIVERSITE de SAINT-ETIENNE
et soutenue publiquement le : 6 juillet 2023
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR :

BARNAY Camille Marie
Née le 01 septembre 1993
A ROANNE (42)

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Pascal Cathebras,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre implication dans ce travail, en tant que professeur de médecine interne, merci pour votre relecture et vos corrections.

A Madame le docteur Marlène Damin Pernik,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre relecture approfondie et de m'avoir apporté votre aide et votre point de vue en tant que docteur en pharmacie.

A Monsieur le docteur Baptiste Gramont,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour tout l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A Monsieur le docteur Aurélien Falcon,

Je te remercie de ta présence dans mon jury de thèse. Merci pour ta relecture et ton retour.

A mon directeur de thèse, Monsieur le professeur Rodolphe Charles,

Merci pour ton investissement sans faille depuis plusieurs années en tant que tuteur ; puis en tant que directeur de thèse. Ton aide m'a été précieuse. Merci pour ta réactivité, ton soutien.
Et merci de ta présence aujourd'hui dans mon jury de thèse.

Merci à tous ceux qui ont participé à la relecture de cette thèse ; Philippe CASASSUS, Delphine DENARIE, Marie Noëlle BEYENS, Philippe MAHUSSIER, Pascal PHILIBERT.

Merci à toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de mes différents stages.

UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE
FACULTE DE MEDECINE JACQUES LISFRANC

THESE DE :
BARNAY Camille

COMPOSITION DU JURY

Président :	Professeur CATHEBRAS Pascal	Faculté : Saint-Etienne
Assesseurs :	Professeur CHARLES Rodolphe	Faculté : Saint-Etienne
	Docteur GRAMONT Baptiste	Faculté : Saint-Etienne
	Docteur DAMIN-PERNIK Marlène	Faculté : Saint-Etienne
Invité :	Docteur FALCON Aurélien	Faculté : Saint-Etienne

LISTE DES DIRECTEURS DE THESE

FRAPPE	Paul	Médecine général	PU-MG
FROUDARAKIS	Marios	Pneumologie	PA
FUZELLIER	Jean-François	Chirurgie thoracique et vasculaire	PU-PH
GAGNEUX BRUNON	Amandine	Maladies infectieuses, maladies tropicales	MCU-PH
GAIN	Philippe	Ophthalmologie	PU-PH
GALUSCA	Bogdan	Nutrition	PU-PH
GARCIN	Thibaud	Ophthalmologie	MCU-PH
GAUTHERON	Vincent	Médecine physique et réadaptation pédiatrique	PU-PH
GAVID	Marie	Anatomie	MCU-PH
GERMAIN	Natacha	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques, gynécologie médicale	PU-PH
GEYSSANT	André	Physiologie	EMERITE
GIRAUD	Antoine	Pédiatrie	MCU-PH
GIRAUX	Pascal	Médecine physique et réadaptation	PU-PH
GOCKO	Xavier	Médecine générale	MCU-MG
GONTHIER	Régis	Gériatrie	EMERITE
GONZALO	Philippe	Biochimie et biologie moléculaire	PU-PH
GRATTARD	Florence	Bactériologie, virologie, hygiène Hospitalière	MCU-PH
GUYOTAT	Denis	Hématologie ; transfusion	PU-PH
HUPIN	David	Physiologie	MCU-PH
KARKAS	Alexandre	ORL	MCU-PH
KILLIAN	Martin	Médecine interne gériatrie et biologie du vieillissement	MCU-PH
KLEIN	Jean-Philippe	Histologie Embryologie et Cytogénétique	MCU-PH
LAFAGE PROUST	Marie-Hélène	Biologie cellulaire	PU-PH
LANG	François	Psychiatrie	EMERITE
LAPORTE	Silvy	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie	PU-PH
LAVAL	Bastien	Médecine générale	MCA-MG
LE HELLO	Claire	Chirurgie vasculaire médecine vasculaire	PU-PH
LE ROY	Bertrand	Chirurgie digestive	PU-PH
LUCHT	Roland	Maladies infectieuses, maladies tropicales	EMERITE
LELONGE	Yann	Anatomie	PHU
MAGNE	Nicolas	Radiothérapie	PU-PH
MAILLARD	Nicolas	Néphrologie	PU-PH
MAILLET	Denis	Cancérologie, radiothérapie	PA
MARIAT	Christophe	Néphrologie	PU-PH
MAROTTE	Hubert	Rhumatologie	PU-PH
MASSOUBRE	Catherine	Psychiatrie adulte addictologie	PU-PH
MISMETTI	Patrick	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie	PU-PH
MOLLIEUX	Serge	Anesthésie Réanimation	PU-PH
MOREL	Jérôme	Anesthésie Réanimation	PU-PH
MOTTET-AUSELO	Nicolas	Urologie	PU-PH
NERI	Thomas	Chirurgie orthopédique et traumatologie	PU-PH
OLLIER	Edouard	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication	MCU-PH
PATURAL	Hugues	Pédiatrie	PU-PH
PAUL	Stéphane	Immunologie	PU-PH
PELISSIER	Carole	Médecine et santé au travail	MCU-PH
PELLET	Jacques	Psychiatrie	EMERITE
PEOC'H	Michel	Anatomie et cytologie pathologique	PU-PH
PERROT	Jean-Luc	Dermatologie, vénéréologie	PU-PH
PEYRON	Roland	Neurosciences - Médecine palliative	PA

PHELIP	Jean-Marc	Gastroentérologie hépatologie, addictologie	PU-PH
PHILIPPOT	Rémi	Chirurgie orthopédique et traumatologie	PU-PH
PILLET	Sylvie	Bactériologie, virologie, hygiène hospitalière	MCU-PH
PLOTTON	Catherine	Médecine générale	MCA-MG
POZZETTO	Bruno	Bactériologie, virologie, hygiène hospitalière	EMERITE
PRADES	Jean-Michel	ORL	PU-PH
			surnombre
PREVOT	Nathalie	Biophysique et biologie moléculaire	MCU-PH
RAGEY PERINEL	Sophie	Médecine intensive réanimation	MCU-PH
ROBLIN	Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie	PA
SAVALL	Angélique	Médecine Générale	MCU-MG
SCALABRE	Aurélien	Chirurgie infantile	PU-PH
SCHNEIDER	Fabien	Radiologie et imagerie médicale	MCU-PH
SEFFERT	Pierre	Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale	EMERITE
STEPHAN	Jean-Louis	Pédiatrie	PU-PH
TARDY	Bernard	Thérapeutique - médecine de la douleur, addictologie	PU-PH
THIERY	Guillaume	Médecine intensive réanimation	PU-PH
THOLANCE	Yannick	Biochimie et biologie moléculaire	MCU-PH
THOMAS	Thierry	Rhumatologie	PU-PH
THURET	Gilles	Ophthalmologie	PU-PH
TIFFET	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	PU-PH
TROMBERT-PAVIOT	Béatrice	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication	PU-PH
VARLET	François	Chirurgie Infantile	PU-PH
VASSAL	François	Neurochirurgie	PU-PH
VERGNON	Jean Michel	Pneumologie	EMERITE
VERHOEVEN	Paul	Bactériologie, virologie, hygiène hospitalière	PU-PH
VIALON	Alain	Médecine d'urgence	PA
ZENI	Fabrice	Médecine intensive réanimation	PU-PH

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Suivre les patients sous anticorps monoclonaux (partie 1) *Monitoring patients receiving monoclonal antibodies* (part 1)

Camille BARNAY¹, Marlène DAMIN-PERNIK², Aurélien FALCON¹, Baptiste GRAMONT³, Rodolphe CHARLES¹

1. Département de médecine générale, Faculté de médecine Jacques Lisfranc, Université Jean Monnet, CAMPUS SANTÉ INNOVATIONS, 10 rue de la Marandière, BP 80 019, 42270 Saint-Priest-en-Jarez.

2. CHU de Saint-Étienne, Service de pharmacovigilance, 42270 Saint-Priest-en-Jarez

3. CHU de Saint-Étienne, Service de médecine interne, 42270 Saint-Priest-en-Jarez

Remerciements : Philippe CASASSUS, Pascal CATHEBRAS, Delphine DENARIE, Marie Noëlle BEYENS, Philippe MAHUSSIER, Pascal PHILIBERT.

Conflit d'intérêts : néant

Auteur responsable : rodolphe.charles@univ-st-etienne.fr

Chapeau : L'intérêt grandissant pour les biomédicaments, notamment sous la forme d'anticorps monoclonaux, en cancérologie, mais aussi dans les maladies inflammatoires, infectieuses, auto-immunes, impose aujourd'hui au médecin généraliste d'être en condition pour accompagner ces malades. À quelles questions doit-il savoir répondre, comment surveiller ? Cette première partie traite des généralités, de la vaccination et des voyages, la deuxième partie envisagera le suivi et les principaux effets indésirables.

Abstract: *The growing interest in biomedicines, particularly in the form of monoclonal antibodies, in cancerology, but also in inflammatory, infectious and auto-immune diseases, means that GPs today need to be in a position to support these patients. What questions should they be able to answer, and how should they monitor? This first part deals with general information, vaccination and travel, while the second part looks at monitoring and the main adverse effects.*

Mots clés : néoplasies ; anticorps monoclonaux ; médecine générale [*neoplasms; antibodies, monoclonal; general practice*]

Actuellement, les anticorps monoclonaux (AcM) sont devenus un des outils thérapeutiques et diagnostiques les plus puissants de la médecine moderne. Ils représentent un marché mondial important (200 milliards d'euros en 2019) et qui ne devrait cesser d'augmenter (320 milliards d'euros en 2025). En France, ils font notamment partie de la stratégie d'accélération « Biothérapie et bio production de thérapies innovantes » lancée par le gouvernement le 7 janvier 2022 [1], dont l'objectif est de faire de la France un leader dans ce domaine. Il existe aujourd'hui plus de 100 molécules commercialisées dans le monde, dont plus de 40 en France en 2023. Ils restent trop peu connus des médecins généralistes (MG). L'objectif de cet article est de réaliser une synthèse pratique, rapportant les points essentiels sur l'utilisation des AcM en médecine de ville, comment surveiller les patients sous AcM, quels sont les principaux effets indésirables ? L'article est construit sur une revue narrative de la littérature et une rédaction multidisciplinaire incluant internistes, cancérologues, rhumatologues, pharmacologues et MG. Une liste des questions les plus fréquentes qui se posent aux MG a été établie entre pairs et l'article a été relu par un groupe de généralistes et de spécialistes concernés. Il fait suite aux articles de la revue Médecine sur l'immunothérapie en cancérologie qui se sont déjà penchés sur l'information du MG face à ces innovations [2,3].

Comment reconnaître les AcM dans une ordonnance ?

Anticorps monoclonal ou « *Monoclonal AntiBodies* » en anglais, vient donner naissance à leur dénomination commune avec une terminaison en « — mab ». Ils s'inscrivent dans la catégorie des biothérapies, thérapie ciblée, appelés désormais biomédicaments... [4]. Ce sont des protéines, ayant la structure d'une

immunoglobuline G (IgG), qui prises par voie orale, seraient détruites par les enzymes digestives, raison de leur administration sous forme injectable (par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV)). La plupart des AcM sont des médicaments à prescription restreinte, c'est-à-dire : « médicaments nécessitant une surveillance particulière, médicaments à prescription réservée à des médecins spécialistes, médicaments à prescription hospitalière, médicaments à prescription initiale hospitalière ou médicaments classés en réserve hospitalière ». Leur prescription est possible sur ordonnance classique, mais leur remboursement sera conditionné à l'utilisation d'une ordonnance d'exception. Si la prescription initiale est réservée aux spécialistes en milieu hospitalier, le renouvellement s'est étendu à certains spécialistes en ambulatoire en fonction de la molécule et de son indication, mais n'est pas à ce jour possible pour le MG. Il doit être capable de les identifier et de pouvoir répondre aux questions les plus fréquentes qui lui sont posées.

Qui sont ces malades et pourquoi sont-ils traités par AcM ?

Face à une augmentation constante du nombre de maladies chroniques et de cancers, et aux échecs des traitements de première ligne, les AcM permettent d'améliorer significativement la prise en charge et la qualité de vie des malades. Ils sont très efficaces et souvent moins toxiques que les autres molécules utilisées dans la même indication. En gardant en tête les grandes pathologies concernées, le MG aura la capacité de s'alerter lorsqu'il se retrouvera face à ses patients.

Les AcM interviennent dans presque toutes les disciplines médicales avec des indications diverses (figure 1 et tableau 1).

Figure 1. Les indications des anticorps monoclonaux par spécialité (nombre)

Arthrite goutteuse Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Arthrite juvénile idiopathique Rhumatologie (14)	Cancers solides divers : colorectal, sein, bronchique non à petites cellules, du rein, de l'ovaire, du col utérin, utérus, des trompes, péritonéal, gastrique, mélanome Carcinome hépatocellulaire Carcinome épidermoïde tête et cou Ascite maligne Cancérologie (10)	Lupus érythémateux Prévention rejet aigu greffe Synd relargage cytokine Polyangéite microscopique Granulomateuse syndrome périodique associé à la cryopyrine Immunologie (6)		Crohn Rectocolite hémorragique Gastroentérologie (5)	
		Lymphome folliculaire, lymphome non hodgkinien à cellules B CD20+, Lymphome hodgkinien, lymphome anaplasique à grandes cellules, Leucémie aiguë lymphoblastique, Leucémie lymphoïde chronique Oncologie hémato (5)	hémoglobinurie paroxystique nocturne Hémato (2)	syndrome hémolytique et urémique atypique Néphrologie (2)	
Psoriasis Urticaire Hidrosadénite Dermatologie (10)	Migraine Myasthénie Neuromyéllite Sclérose en plaques Neurologie (7)	Asthme sévère réfractaire Pneumologie (2)		DMLA Œdème maculaire du diabète Ophthal... (1) Os (1)	prévention des infections à VRS Infectio (1)
		dyslipidémie mixte, hypercholestérolémie primaire & familiale homozygote, risque cardiovasculaire Cardiologie (2)			

Tableau 1. Des exemples d'anticorps monoclonaux.

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Indications
Ustékinumab	STELARA®	Rhumatisme psoriasique Psoriasis en plaques chronique sévère Maladie de Crohn active modérée à sévère Rectocolite hémorragique active modérée à sévère
Tocilizumab	ROACTEMRA®	Polyarthrite rhumatoïde
Rituximab	MABTHERA®	Polyarthrite rhumatoïde Lymphome non hodgkinien Leucémie lymphoïde chronique
Ranibizumab	LUCENTIS®	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Omalizumab	XOLAIR®	Asthme sévère réfractaire à éosinophiles
Golimumab	SIMPONI®	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte Rectocolite hémorragique active
Dénosumab	PROLIA®	Ostéoporose
Certozilumab-pegol	CIMZIA®	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte Spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte Psoriasis en plaques de l'adulte
Canakinumab	ILARIS®	Arthrite juvénile idiopathique systémique Arthrite goutteuse
Belimumab	BENLYSTA®	Lupus systémique actif
Alirocumab	PRALUENT®	Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte
Adalimumab	HUMIRA®	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite axiale Rhumatisme psoriasique Psoriasis Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique

Ils sont présents dans le traitement de multiples cancers et hémopathies [2,3] : cancer colorectal, sein, poumon, gastrique, utérus, mélanome, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien, myélome multiple... Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec des médicaments de chimiothérapie « classique ». En cancérologie, ils sont souvent désignés sous le terme de « thérapies ciblées » ou immunothérapie. En effet, la cible de ces médicaments n'est plus la cellule tumorale (comme pour les anticancéreux classiques), mais les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T, impliquées dans le processus tumoral.

Les AcM, notamment les anti-TNF, ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires (MCI) [5] : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis et rhumatisme psoriasique, lupus érythémateux disséminé, sclérose en plaques, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique... Les MCI sont essentiellement des maladies auto-immunes : le système immunitaire réagit de manière anormale en s'attaquant à des cellules du corps. Les AcM développés pour traiter ces maladies ont pour cible des protéines impliquées dans cette réaction immunitaire anormale. En les neutralisant, il est possible de contrôler l'activité de la maladie.

Certaines maladies infectieuses sont aussi concernées, parmi elles : la COVID-19, le syndrome hémolytique et urémique atypique et les infections dues au virus respiratoire syncytial. Responsables de nombreuses bronchiolites aiguës chez les enfants de moins de 2 ans, les infections à VRS bénéficient d'une prévention chez les nourrissons à risque de graves complications (prématurité, dysplasie bronchopulmonaire, cardiopathie) par palivizumab plus connu sous le nom de SYNAGIS ®.

Parmi les autres indications, le rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte dont certains AcM font désormais partie de l'arsenal thérapeutique, mais beaucoup sont encore en développement [6]. La dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'ostéoporose, l'asthme allergique ou l'hypercholestérolémie commencent à bénéficier de ces innovations.

Les règles de vaccination sous AcM

Dès lors qu'un traitement immunosuppresseur est prescrit, la question de la vaccination se pose. C'est un point très important, pour lequel le MG joue un rôle crucial. Il convient de vérifier systématiquement et régulièrement le carnet des patients et d'effectuer les vaccinations obligatoires et celles conseillées selon le contexte (immunosuppression, facteur de risque individuel, profession, voyage...). Avant de vacciner, il s'agit de vérifier la tolérance des vaccins antérieurement reçus, informer le patient et obtenir son consentement. Après la vaccination, maintenir le suivi habituel et déclarer à la pharmacovigilance toute suspicion d'EI grave ou inattendu.

Les recommandations européennes et nationales du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la vaccination des personnes immunodéprimées font ressortir 3 messages principaux et généraux [7] :

1. L'impact des traitements modulant l'immunité sur la réponse immune après vaccination est variable d'un traitement à l'autre. Bien que réduite, **l'immunogénicité des vaccins persiste.**

2. **Le risque qu'une vaccination puisse déclencher une poussée de la maladie n'a jamais été confirmé.** Ce risque s'avère théorique alors que le risque d'infection est réel, et l'infection elle-même peut induire une poussée. La vaccination pourra donc être réalisée à tout moment lors du traitement (encadré 1). Celle contre le pneumocoque relève d'un protocole spécial (encadré 2). La vaccination Covid-19, maladie émergente, est évoquée dans un paragraphe à part. Il est tout de même recommandé de vacciner les patients, autant que possible, avant l'initiation du traitement et lors d'une phase de quiescence de la maladie. Il faudra également penser à la vaccination de l'entourage ; famille et personnel soignant, pour diminuer le risque de contagion du patient sous biomédicament.

3. **Les vaccins vivants atténués (VVa) sont contre-indiqués** avec plusieurs biomédicaments, notamment les AcM (encadré 3). Ils doivent également être évités au cours des premiers mois de vie des nouveau-nés de mère traitée au cours de la seconde moitié de la grossesse. Si un VVa est effectué avant la mise en route du traitement, un délai minimal de 2 semaines (idéalement 1 mois) doit être respecté. Si besoin, ils peuvent être réalisés après un arrêt d'au moins 5 fois la demi-vie du traitement. À noter que plusieurs études, évaluant réellement le risque d'une vaccination par VVa lors de la prise d'un traitement immunosuppresseur, sont en cours ou ont été réalisées. Aucune ne rapporte d'infection induite. Cependant, les effectifs limités de ces études ne permettent pas à ce jour de lever cette contre-indication. Il faudra donc toujours évaluer le rapport bénéfice-risque d'un VVa chez un patient sous biothérapie et si besoin, demander un avis auprès des infectiologues.

Encadré 1. Les vaccins recommandés

– **Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite** : vaccination recommandée par le HCSP tous les 10 ans plutôt que tous les 20 ans dans certaines MCI.
– **Hæmophilus influenza de type B** : la vaccination n'est recommandée que chez l'enfant, il n'existe pas encore suffisamment de données pour conseiller la réalisation de ce vaccin, mais elle peut être envisagée chez les sujets les plus fragiles.
– **Papillomavirus humains**
– **Méningocoque C**
– **Hépatite B** : vaccination recommandée chez les malades sous immunosuppresseur, surtout en présence de facteurs de risque d'infection au virus de l'hépatite B. Le schéma vaccinal est le même que dans la population générale. Il est important de rappeler qu'aucune étude n'a démontré un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le déclenchement ou la poussée d'une maladie auto-immune ou inflammatoire.
– **Hépatite A** : vaccination recommandée, comme pour la population générale, à tous les voyageurs devant séjourner dans un pays avec une hygiène précaire. Selon la pathologie traitée, il peut être proposé de réaliser un dosage des anticorps anti-VHA 1 mois après la fin du schéma vaccinal pour s'assurer que le seuil d'anticorps protecteur est atteint. Une dose supplémentaire de vaccin peut être proposée si ce seuil n'est pas franchi.
– **Grippe** : vaccination particulièrement importante chez les sujets immunodéprimés. Elle est recommandée de façon annuelle, en automne, dès la mise à disposition du vaccin. La vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée le même jour, mais pas au même point d'injection.

Encadré 2. Vaccination contre le pneumocoque

Elle est systématiquement proposée pour les personnes à risque élevé d'infections sévères à pneumocoque :

- Chez les nourrissons de moins de 2 ans non vaccinés préalablement : vaccination par Prevenar13® (vaccin conjugué 13-valent, VPC 13) à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de Pneumovax® (vaccin polysaccharidique 23-valent, VPP 23) après l'âge de 2 ans.
- Chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et non préalablement vaccinés : vaccination par 2 doses de Prevenar13® administrées avec un intervalle de 8 semaines, suivie d'une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après.
- Chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes :

Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC 13, suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines.

Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection du VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de l'injection précédente du VPP23.

Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure [8,9].

Un rappel par VVP23 est recommandé 5 ans après le schéma Prevenar13®/Pneumovax® ; au-delà il n'existe pas vraiment de recommandation.

À noter que Prevenar13® dispose à ce jour en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans toutes les tranches d'âge (dès 6 semaines). Il est remboursé chez les patients de moins de 5 ans ou de plus de 50 ans et chez les sujets immunodéprimés.

Encadré 3. Les vaccins vivants atténués, contre-indiqués

– BCG, Rotavirus

– Rubéole, Oreillons, Rougeole

– **Varicelle/zona** : vaccination à proposer avant de débiter le traitement, en l'absence d'antécédent patent de varicelle, si la sérologie VZV est négative. Si la vaccination ne peut être effectuée, les patients devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contact varicelleux.

– **Fièvre jaune** : les patients sous AcM sont évidemment autorisés à voyager. La notion de voyage en pays d'endémie de fièvre jaune doit donc être systématiquement évoquée avec le patient. S'il est susceptible de se rendre dans un pays où la vaccination est obligatoire ; cette vaccination, efficace maintenant à vie [10], doit être effectuée avant l'initiation du traitement. L'administration d'une seconde dose de vaccin reste recommandée pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans, les femmes primo vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées. Cette option doit également être considérée en cas d'évidence de circulation active du virus de la fièvre jaune chez les personnes vaccinées depuis plus de dix ans. Un contrôle des anticorps neutralisants anti-amarils peut être demandé si besoin. En cas de force majeure nécessitant pour un patient non vacciné de se rendre très rapidement en zone d'endémie amarile, un certificat de contre-indication à la vaccination anti-amarile peut être établi dans les centres agréés ; ce qui évitera au voyageur d'être refoulé ou vacciné (sans protection immédiate eu égard au délai d'immunisation de 10 jours) à l'entrée dans le pays. La prophylaxie dans ce cas exceptionnel repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de l'insecte vecteur. Le patient doit alors être clairement prévenu du risque et doit évaluer la nécessité de se rendre en zone d'endémie.

Covid-19

Face à une maladie émergente, comme la Covid-19, le MG se doit de suivre l'actualité épidémiologique et l'actualisation des recherches. Les patients sous immunosuppresseurs étant considérés comme des « personnes à risque » ; la surveillance, la prévention et la prise en charge de ces malades diffèrent et sont particulièrement importantes. La prévention repose principalement sur l'application des mesures barrières et la vaccination, qui même si elle n'est plus recommandée depuis le 27 avril 2023 dans la population générale, reste d'actualité chez les personnes immunodéprimées avec un délai de six mois à respecter entre la dernière dose ou infection et le rappel. Les vaccins disponibles en France contre la Covid-19, qu'ils soient à ARN messager ou à protéines recombinantes, répondent aux mêmes règles de vaccination sous AcM et ne sont pas contre-indiqués.

Pour ces patients, des traitements contre l'infection peuvent être proposés et réalisés à l'hôpital dès le stade précoce de l'infection ou en cas de contact à risque. Un traitement antiviral en comprimés, le Paxlovid® est également disponible en ville sur prescription médicale, pour diminuer le risque d'hospitalisation [11].

En cas de voyage

Hormis les vaccinations, quelques informations doivent être prises en considération lors de voyage. Lors d'un trajet automobile, les AcM n'entraînent pas de troubles de la concentration et n'affectent donc pas la conduite. L'exposition au soleil est possible, en appliquant les règles de protection générales.

En cas de voyage lointain, il faudra que le patient ait avec lui son traitement, lorsque cela est possible. Des consignes de transport sont à connaître, notamment lors de voyage en avion où le traitement devra être conservé en cabine, dans un sac isotherme, pour respecter les règles de conservation du produit (au froid, entre 2 et 8°). Le patient devra en faire la demande lors de l'enregistrement, en présentant un certificat médical et/ou son ordonnance valable (avec dénomination commune internationale) idéalement traduite en anglais. Voyager à l'étranger nécessite de respecter des mesures d'hygiène et de prendre certaines précautions vis-à-vis de l'alimentation, des insectes, en particulier les moustiques. En cas de fièvre ou de symptômes d'infection, le patient doit consulter rapidement. Il est prudent de prévoir avec lui une trousse à pharmacie, avec parfois une antibiothérapie de secours, pour pouvoir traiter tout symptôme infectieux sans délai. On recommande aux sujets immunodéprimés d'éviter les voyages en pays à haut risque sanitaire. La prophylaxie antipaludéenne n'est pas contre-indiquée sous AcM, aucun problème majeur de tolérance n'a été identifié et aucun ajustement de dose n'est à faire. Cette prophylaxie n'est pas obligatoire, mais sera fortement conseillée en zone de transmission de paludisme dans un contexte d'immunodépression. Elle devra être associée aux mesures de protection personnelle antivectorielle. En fonction de la destination, il peut être nécessaire d'orienter le patient vers une consultation spécialisée en médecine du voyageur.

En pratique

- Les anticorps monoclonaux, avec leur terminaison facilement reconnaissable « - mab », font à ce jour partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pour une multitude de maladies. Les deux grandes catégories concernées sont les cancers/hémopathies et les maladies chroniques inflammatoires.
- Même si le médecin généraliste n'est à ce jour pas autorisé à prescrire ni à renouveler ce type de traitement, il joue un rôle essentiel dans la prise en charge de ces patients.
- La prévention, notamment par la vaccination (en particulier antigrippale et anti pneumococcique), et l'éducation du patient (voyage, épidémie, grossesse...) sont primordiales.

Suivre les patients sous anticorps monoclonaux (Partie 2)

Monitoring patients receiving monoclonal antibodies (part 2)

Camille BARNAY¹, Marlène DAMIN-PERNIK², Aurélien FALCON¹, Baptiste GRAMONT³, Rodolphe CHARLES¹

1. Département de médecine générale, Faculté de médecine Jacques Lisfranc, Université Jean Monnet, CAMPUS SANTÉ INNOVATIONS, 10 rue de la Marandière, BP 80 019, 42270 Saint-Priest-en-Jarez.
2. CHU de Saint-Étienne, Service de pharmacovigilance, 42270 Saint-Priest-en-Jarez
3. CHU de Saint-Étienne, Service de médecine interne, 42270 Saint-Priest-en-Jarez

Remerciements : Philippe CASASSUS, Pascal CATHEBRAS, Delphine DENARIE, Marie Noëlle BEYENS, Philippe MAHUSSIER, Pascal PHILIBERT.
Conflit d'intérêts : néant

Auteur responsable : rodolphe.charles@univ-st-etienne.fr

Chapeau : L'intérêt grandissant pour les biomédicaments, notamment sous la forme d'anticorps monoclonaux, en cancérologie, mais aussi dans les maladies inflammatoires, infectieuses, auto-immunes, impose aujourd'hui au médecin généraliste d'être en condition pour accompagner ces malades. À quelles questions doit-il savoir répondre, comment surveiller ? Une première partie traitait des généralités, de la vaccination et des voyages, cette deuxième partie envisage le suivi et les principaux effets indésirables.

Abstract: *The growing interest in biomedicines, particularly in the form of monoclonal antibodies, in cancerology, but also in inflammatory, infectious and auto-immune diseases, means that GPs today need to be in a position to support these patients. What questions should they be able to answer, and how should they monitor? The first part deals with general information, vaccination and travel, while this second part looks at monitoring and the main adverse effects.*

Mots clés : néoplasies ; anticorps monoclonaux ; médecine générale [*neoplasms; antibodies, monoclonal; general practice*]

L'objectif de ce deuxième article [1] est de réaliser une synthèse pratique rapportant les points essentiels à connaître sur le suivi et le repérage des principaux effets indésirables des anticorps monoclonaux (AcM) par le médecin généraliste (MG).

Un suivi global des patients en duo

Le suivi d'un patient sous AcM repose sur une communication claire et efficace entre le MG, le médecin spécialiste prescripteur et le patient. Il est clinique et biologique, et concerne l'efficacité et la tolérance. Le suivi de l'efficacité et l'optimisation du traitement se feront par le spécialiste prescripteur. La principale notion à retenir pour le MG, c'est l'existence d'un délai (variable selon la molécule et qui peut être de plusieurs mois dans certains cas) avant l'obtention d'une réponse clinique sous AcM. L'efficacité du traitement ne sera donc pas instantanée et le MG doit rassurer le patient en cas de besoin. Aucune décision de modification ou d'arrêt de traitement ne doit être prise par le MG et encore moins par le patient lui-même.

Le mode de suivi diffère entre un patient recevant un traitement sous forme IV au centre hospitalier, qui verra plus régulièrement le spécialiste, et un patient avec une forme SC, qui fera ses injections lui-même à domicile. Pour la tolérance, un bilan complémentaire adapté est prescrit par le spécialiste tout au long du traitement. Mais il est possible qu'entre deux rendez-vous chez le spécialiste le patient consulte son MG, en cas de symptôme inhabituel ou de questionnement, qui doit pouvoir identifier les principaux EI des AcM,

réaliser les examens complémentaires nécessaires selon la situation et en cas de doute, orienter correctement le patient. Parfois, un traitement doit être débuté rapidement.

L'augmentation des infections, virales et bactériennes, représente **le risque le plus important** à prendre en compte lors d'un traitement par AcM [2]. Le principal germe en cause dans les infections bactériennes est le pneumocoque, d'où l'importance de la prévention par la vaccination. Il s'agit souvent d'infections sans gravité qui pourront être traitées facilement, si elles sont prises en charge suffisamment tôt. Elles concernent principalement la sphère ORL et respiratoire (rhinopharyngite, pneumonie, bronchite), parfois le système digestif (gastro-entérite aiguë, diverticulite pouvant donner lieu à des complications, parfois fatales, à type de péritonites purulentes généralisées, perforations intestinales, fistules ou abcès) ou cutané (érysipèle, cellulite, impétigo, abcès, folliculite, furonculose...). Il existe également une augmentation des infections à herpès, des infections opportunistes (pneumocystose, aspergillose...) ou fongiques et de rares cas de tuberculose (avec les anti-TNF). Toute infection trainante doit alerter.

Les infections sévères sont plus fréquentes dans les six mois suivant l'initiation du traitement. Une antibioprofylaxie peut être proposée dans certains cas pendant cette période. Le risque de septicémie reste rare. En cas de suspicion d'infection ou d'infection avérée, le patient doit être rapidement examiné. Attention, les traitements par AcM peuvent atténuer voire faire disparaître les signes cliniques et biologiques infectieux (exemple des anti IL6 qui normalisent la CRP, même en cas d'infection, et induisent une diminution des polynucléaires neutrophiles). Des signes même peu bruyants doivent retenir l'attention. En cas de signes infectieux généraux importants, le patient doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée. En l'absence de signes généraux d'urgence, des examens complémentaires adaptés (bilan biologique, radiographie pulmonaire, prélèvements bactériologiques...) seront effectués en ambulatoire. Si besoin, une antibiothérapie d'abord probabiliste est mise en place, puis adaptée. Le spécialiste doit toujours être informé de la situation. Le traitement par AcM sera généralement suspendu lors de symptômes infectieux et repris après la fin des antibiotiques ou lors de la guérison d'une virose.

Ce risque infectieux doit également être pris en compte à chaque moment de la vie des patients : lors de soins dentaires, de chirurgie, de tatouages/piercings, de brûlures ou traumatismes... Parfois une antibioprofylaxie est indiquée (soins dentaires invasifs, détartrage ou chirurgie à haut risque septique). Un deuxième risque sous AcM, fréquemment associé à ce type de prise en charge, est le retard de cicatrisation. Une interruption du traitement est souvent recommandée, avec une reprise possible après cicatrisation. Par exemple, la pose d'un piercing corporel n'est pas recommandée, quelle que soit sa localisation lors des traitements immunosuppresseurs, en raison du risque infectieux accru et des délais de cicatrisation. Dans toutes ces situations, la mise en relation avec le spécialiste devra se faire pour discuter, au cas par cas, de la prise en charge.

Globalement, la prise en charge des infections reste la même que dans la population générale, mais la vigilance du MG à l'égard de celles-ci doit être augmentée. Lors de chaque consultation, il faudra rappeler au patient ce risque accru d'infection, lui rappeler les différents modes de contamination, les règles d'hygiène courantes, l'importance des gestes barrières (notamment en période épidémique) et la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes. Toute infection sévère fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Qu'en est-il de la grossesse ?

Chez la femme en âge de procréer, la question de la possibilité de grossesse sous AcM est primordiale [3]. En effet, les AcM étant des IgG, il est attendu par analogie structurelle avec les IgG1 natives un passage placentaire à partir de 14 semaines d'aménorrhée (SA) environ, c'est-à-dire après la fin de l'organogenèse (10 SA). Devant des données insuffisantes concernant les risques liés à la grossesse et à l'allaitement, l'utilisation d'AcM n'est pas recommandée à ce jour, mais pas formellement contre-indiquée. De préférence,

un test de grossesse sera réalisé avant l'initiation du traitement et une contraception efficace sera mise en place pendant toute sa durée.

1. En prévision d'une grossesse : la grossesse reste une source de discussion importante et doit être, dans la mesure du possible anticipée, voire très anticipée, les AcM ayant une demi-vie très prolongée (médiane de 16,5 jours) [4]. Si une alternative thérapeutique davantage connue est disponible, elle sera préférée. Mais si le recours au traitement par AcM est indispensable, son utilisation est envisageable. Les indications des AcM restant des pathologies à risque pour la grossesse lorsqu'elles ne sont pas équilibrées, l'évaluation du rapport bénéfice/risque s'avère importante.

2. Si une grossesse survient chez une patiente traitée par AcM, le MG pourra rassurer le couple, car les premières études rapportant des cas de grossesse chez des femmes sous AcM sont rassurantes [5]. Il orientera la patiente vers le spécialiste pour discuter de la suite de la prise en charge : suspension du traitement immunosuppresseur et poursuite de la grossesse ; et en informera son Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Si la surveillance obstétricale n'objective pas d'anomalie, la poursuite peut être recommandée avec un suivi spécialisé obligatoire en CHU. Les deux principaux risques avec les AcM pendant la grossesse sont l'augmentation du risque d'infections materno-fœtales et un nouveau-né qui doit être considéré comme immunodéprimé pendant ses premiers mois de vie. Une information rigoureuse lors du suivi des patients, notamment par le MG, doit permettre d'éviter ces situations.

Concernant la fertilité et les effets sur les organes endocriniens ou le système reproducteur, les données précliniques actuellement disponibles ne suggèrent aucun effet néfaste. Chez l'homme, les données sont pour le moment également insuffisantes, notamment celles sur l'impact sur la spermatogenèse. Et même si elles sont rassurantes, cela impose une précaution d'emploi pour certaines molécules. Le MG devra donc s'orienter vers le spécialiste prescripteur pour discuter, au cas par cas, des possibilités concernant la conception.

Gestion des effets indésirables [6] en MG (hors risque infectieux)

Généralement, la tolérance des AcM est meilleure que celles des thérapeutiques classiques. Les EI des AcM sont majoritairement liés à leur mécanisme d'action et donc à leurs cibles qui sont multiples (plus de 70) [4,7]. Certains EI sont toutefois retrouvés avec la majorité des AcM :

- Signes généraux : céphalées fréquentes, diarrhées, nausées/vomissements, asthénie, vertiges...
- Réactions liées à l'administration : fréquentes, le plus souvent dans les 30 minutes à 2 heures après le début de la perfusion, essentiellement lors des 1^{res} injections. Elles peuvent être plus rarement tardives (24 h à 72 h post-injection). Les signes sont variés et ceux d'un relargage cytokinique (mécanisme supposé) : fièvre, frissons, nausées, vomissements, toux, céphalées, poussée tensionnelle, troubles de conscience, étourdissements, diarrhées, arthralgies, myalgies... Avec parfois, des réactions sévères pouvant engager le pronostic vital. Il n'existe pas de prémédication systématique sauf en cas d'antécédent de réaction d'hypersensibilité bénigne ou pour certaines molécules (exemple de prémédication par antihistaminique et corticoïde pour les patients traités par rituximab). Il existe aussi des réactions anaphylactiques, possibles dès la première perfusion avec le cétuximab, en raison d'une sensibilisation préalable avec allergie à la viande ou morsure de tiques. Les mesures à mettre en place sont adaptées à la gravité des symptômes : antihistaminiques, corticothérapie, voire adrénaline, oxygène et techniques de réanimation dans les formes les plus sévères, en faisant appel aux structures d'urgence. En cas de réaction grave, un avis spécialisé est nécessaire. Il sera important de dire et de rappeler au patient tous les symptômes pouvant évoquer une intolérance immédiate ou retardée ; et de lui rappeler de contacter son MG ou spécialiste au moindre doute.

- Effets indésirables hématologiques : les cytopénies font partie des EI connus sous AcM, principalement des leucopénies (notamment neutropénies) et thrombocytopénies. Elles sont peu fréquentes, modérées et réversibles à l'arrêt du traitement, avec parfois une relation de dose-dépendance. Leur délai d'apparition reste très variable. Aucune relation claire n'a été établie entre les neutropénies et la survenue d'infections, leur origine demeure inconnue. En cas de signes évoquant une infection ou en cas de fièvre, une neutropénie et une lymphopénie devront être recherchées systématiquement. L'apparition d'un purpura, d'un saignement des gencives, d'un hématome en dehors de tout traumatisme doit faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie. Il convient de surveiller la numération formule sanguine de façon régulière et en cas d'apparition de symptômes évocateurs. En cas d'anomalie, un contrôle devra être effectué. Il faudra également s'assurer que l'origine de l'anomalie n'est pas autre que le traitement par AcM, d'autant que certaines situations nécessitent la prescription d'autres traitements immunosuppresseurs. Si la cytopénie est confirmée et importante, le MG devra orienter rapidement le patient auprès du spécialiste qui décidera des investigations nécessaires et de la poursuite ou non du traitement.

- Effets indésirables hépatiques : des cas de toxicité hépatique ont été décrits avec certains AcM. Il s'agit principalement d'élévations transitoires ou intermittentes, légères à modérées des transaminases ou de la bilirubinémie totale, découvertes de façon fortuite au cours d'une surveillance biologique. Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (méthotrexate, colchicine ou AINS) étaient utilisés en association. Des hépatites sévères, mais réversibles après arrêt du traitement ont également été rapportées, sans anomalie à la réintroduction, ainsi que de très rares cas d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation de certains de ces traitements, mais les données sont faibles. Des hépatites B, C et E ont également été décelées sous traitement, sans pouvoir préciser si le traitement immunomodulateur a favorisé l'infection virale. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement leur MG s'ils présentent des signes ou symptômes d'atteinte hépatique. Si elle est confirmée, il orientera le patient vers le spécialiste.

- Effets indésirables cutanés : des réactions diverses au point d'injection sont possibles (douleur, érythème, prurit, papule, tuméfaction, ecchymoses, réaction inflammatoire). Elles peuvent être fréquentes pour certaines molécules et apparaître à distance du moment de l'injection. Elles sont parfois si intenses qu'elles nécessitent l'arrêt du traitement. En cas d'apparition ou en prévention primaire des réactions cutanées, des conseils peuvent être donnés : appliquer de la crème EMLA (lidocaïne/prilocaine) au site d'injection au minimum 1 h avant ; varier les sites d'injections ; ramener le produit à température ambiante avant injection, donc idéalement le sortir du réfrigérateur au moins 30 à 60 min avant ; appliquer des glaçons sur le site d'injection 10 minutes avant ; procéder à une injection sous-cutanée lente sur 1 minute. En cas de réaction locale intense, on peut appliquer des dermocorticoïdes. Les réactions d'intolérance cutanée ont tendance à s'estomper avec le temps ; néanmoins, un recours aux spécialistes peut parfois être utile.

- Effets indésirables cardio-vasculaires ; de rares EI ont été rapportés : aggravation ou survenue d'insuffisance cardiaque congestive, hypo- ou hypertension artérielle, palpitations, tachycardie ou bradycardie, insuffisance coronarienne ou infarctus du myocarde, arythmie complète par fibrillation auriculaire, accidents vasculaires cérébraux, accidents hémorragiques, accidents thromboemboliques veineux...

- Néoplasie solide : toute immunodépression s'accompagne d'un risque de cancer secondaire. Un risque accru de cancers cutanés semble être démontré sous AcM, nécessitant une surveillance au moins annuelle de la peau en collaboration avec le dermatologue. Pour les autres néoplasies solides, une surveillance standard en fonction de l'âge et des facteurs de risque individuels doit être réalisée.

- Effets indésirables psychiatriques : des cas de dépression et d'idées et comportements suicidaires ont été rapportés, en particulier avec les AcM utilisés pour traiter les maladies auto-immunes agissant par « suppression » sur le système immunitaire, mais pas seulement [8]. De façon générale, cette notion est importante à retenir pour le MG qui pourrait, logiquement, associer l'épisode dépressif à la maladie chronique sous-jacente difficile à accepter par le patient ou à d'autres événements intercurrents.

Le risque d'EI peut être augmenté dans certains cas ; notamment en cas d'association de 2 biothérapies, en particulier avec les anti-TNF α . Pour tout événement intercurrent chez un patient sous AcM, apparition d'EI ou maladie non liée au traitement, le MG devra informer le spécialiste prescripteur et parfois le spécialiste de l'organe concerné, de façon plus ou moins urgente. Le patient doit être informé des risques, et le rôle du MG est primordial dans la prévention et l'éducation. Chaque EI doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Les associations médicamenteuses : le MG peut-il prescrire n'importe quel médicament ?

C'est une question essentielle pour le MG qui doit s'assurer de la compatibilité des différents traitements. Il n'existe pas de contre-indication majeure sous AcM, à part les VVa. Cependant, certaines associations médicamenteuses doivent être surveillées pour des raisons d'interaction de type pharmacodynamique, avec augmentation du risque infectieux lors d'association d'AcM ou lors de l'utilisation concomitante d'AINS ou de corticoïdes. La grande majorité des AcM ne sont pas métabolisés par le cytochrome P450 (CYP450) ce qui limite les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique, il existe quelques exceptions, comme le tocilizumab (Actemra®), inducteur, qui peut augmenter l'élimination de molécules métabolisées par cette enzyme [9]. De la même façon, l'expression des enzymes CYP450, inhibée lors d'une inflammation, peut être restaurée sous AcM impliquant une adaptation posologique des traitements métabolisés par ces isoenzymes (colchicine [10], atorvastatine, simvastatine, inhibiteurs calciques, warfarine, ciclosporine, benzodiazépines...). Parfois, un changement pour un autre traitement, non métabolisé par le CYP450, est préférable. En cas de doute pour le MG, il devra demander l'avis au spécialiste prescripteur.

En pratique

- Le suivi de ces patients repose sur une collaboration étroite entre le spécialiste et le médecin généraliste. Le principal risque à prendre en compte est le risque infectieux, mais il faut également penser au risque de dépression.
- Pour aller plus loin et se tenir informé, le médecin généraliste pourra se tourner vers le « Club Rhumatisme Inflammatoire » qui présente des fiches pratiques détaillées sur l'utilisation de différents anticorps monoclonaux [11] ; ainsi qu'une application à télécharger pour le patient [12].
- Contacter votre centre de pharmacovigilance pour toute question et/ou toute suspicion d'effet indésirable grave ou inhabituel.

UNIVERSITÉ DE SAINT-ÉTIENNE JEAN MONNET
FACULTÉ DE MÉDECINE JACQUES LISFRANC

CONCLUSIONS

L'intérêt grandissant pour les biomédicaments, notamment sous la forme d'anticorps monoclonaux, en oncologie, mais aussi dans les maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes confronte aujourd'hui le médecin généraliste à l'accompagnement de ces malades. L'objectif de cette thèse est de réaliser une synthèse pratique, rapportant les points essentiels sur l'utilisation des anticorps monoclonaux en médecine de ville, comment surveiller les patients sous anticorps monoclonaux, quels sont les principaux effets indésirables? L'article est construit sur une revue narrative de la littérature et la conception a été pensée entre internistes, oncologues, rhumatologues, pharmacologues et médecins généralistes. Une liste, des questions les plus fréquentes qui se posent aux médecins généralistes, a été établie entre pairs et l'article a été relu par un groupe de médecins généralistes et de spécialistes concernés. L'article permet d'abord au médecin généraliste de reconnaître ces traitements dans une ordonnance et de connaître les principales pathologies concernées par leur utilisation pour savoir s'alerter lorsqu'il se trouve face au patient. Ensuite, il répond aux principales préoccupations auxquelles le médecin généraliste fait face quotidiennement : les différentes règles de vaccination sous anticorps monoclonaux, la gestion de l'épidémie COVID-19, l'information du patient lors d'un voyage, la question de la possibilité de grossesse, le suivi global et la gestion des effets indésirables. Pour terminer, l'article s'intéresse aux associations médicamenteuses à prendre en compte dans ce contexte par le médecin généraliste. Ce travail vise une meilleure collaboration interprofessionnelle en précisant la place du généraliste autour de médicament pour lequel il pourrait se penser non concerné.

VU ET
PERMIS D'IMPRIMER

Saint-Étienne, le 6 juin 2023

**Le Doyen
de la Faculté,**



Ph. BERTHELOT

**Le Président
de Thèse,**



Le Directeur de la Thèse

**Le Président
de l'Université,**



F. PIGEON



Rodolphe CHARLES

Références

Article 1

1. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche. Investir dans la France 2030 : devenir un leader de la production de thérapies innovantes. 7 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/investir-dans-la-france-2030-devenir-un-leader-de-la-production-de-therapies-innovantes-83050>
2. Casassus P. Que penser de l'immunothérapie des cancers ? (Première partie). Médecine 1 mars 2020 ; 16 (3) : 104-9.
3. Casassus P. Que penser de l'immunothérapie des cancers ? Deuxième partie : les anticorps contre les antigènes tumoraux). Médecine 1 novembre 2020 ; 16 (9) : 398-403.
4. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... : De quoi faut-il parler ? Médecine/sciences mai 2014 ; 30 (5) : 567-75.
5. Semerano L, Boissier MC. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. Médecine/sciences décembre 2009 ; 25 (12) : 1108-12.
6. Vanhove B. Anticorps monoclonaux en transplantation. Médecine/sciences décembre 2009 ; 25 (12) : 1121-5.
7. Rapport de l'HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées ; novembre 2014. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
8. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, avis 18 décembre 2013 ; Prevenar 13. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13245_PREVENAR_PIS_EI_Avis2_CT13245.pdf.
9. Rapport de l'HCSP. Infections à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les adultes ; mars 2017. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=636>.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Règlement sanitaire international (2005) ; actualisation des recommandations concernant la vaccination contre le fièvre jaune. 24 mai 2014. Disponible sur : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/travel-advice/life-time-validity-of-one-dose-yellow-fever-vaccine-fr.pdf?sfvrsn=f3d5adc5_12&download=true.
11. Vaccination Info Service; Covid-19 2023. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>.

Article 2

1. Barnay C, Damin-Parnik M, Falcon A, Gramont B, Charles R. Suivre les patients sous anticorps monoclonaux. Médecine 2023.
2. Émilie Rigal, Philippe Gateault, Yvon Lebranchu, Cyrille Hoarau. Les complications infectieuses liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux chez l'homme. Médecine/sciences décembre 2009. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2009/12/medsci20092512p1135.pdf>
3. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. Disponible sur : <https://www.lecrat.fr/sommaireFR>.
4. Bejan-Angoulvant T, Alexandre J. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. Médecine/sciences décembre 2019 ; 35 (12) : 1114-20.
5. Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâr D. Utilisation et incidence des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse. CMAJ Can Med Assoc J. 4 octobre 2021; 193 (39) : E1537-44.
6. Baldo BA. Immune- and Non-Immune-Mediated Adverse Effects of Monoclonal Antibody Therapy: A Survey of 110 Approved Antibodies. Antibodies 2022.
7. Jourdan E, Topart D, Richard B, Jourdan J. Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie. Revue Médicale Suisse avril 2004. Disponible sur :

https://www.revmed.ch/view/799204/6379753/RMS_2478_824.pdf.

8. Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior : A VigiBase Study. *Drug Safety* 2019. 2019; 42 (7) : 887-95.
9. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect* 20 décembre 2019. 2019; 7 (6) : e00535.
10. Robert A. Terkeltaub, Daniel E. Furst, Jennifer L. DiGiacinto, Karin A. Kook, Matthew W. Davis. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis & Rheumatology* aout 2011. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30389>.
11. CRI Club Rhumatisme et Inflammations. Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous... Disponible sur : <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour>.
12. CRI Club Rhumatisme et Inflammations. Autres projets : HIBOOT. Disponible sur : <http://www.cri-net.com/autres-projets/HIBOOT>.

THESE DE MEDECINE - SAINT-ETIENNE

NOM DE L'AUTEUR : BARNAY Camille	N° DE THESE : 2023/34
TITRE DE LA THESE : Suivre les patients sous anticorps monoclonaux Monitoring patients receiving monoclonal antibodies	
RESUME : Contexte L'intérêt grandissant pour les biomédicaments, notamment sous la forme d'anticorps monoclonaux, en oncologie, mais aussi dans les maladies inflammatoires, infectieuses, auto-immunes confronte aujourd'hui le médecin généraliste à accompagner ces malades. L'objectif de cette thèse est de réaliser une synthèse pratique, rapportant les points essentiels sur l'utilisation des anticorps monoclonaux en médecine de ville, comment surveiller les patients sous anticorps monoclonaux, quels sont les principaux effets indésirables ? Méthode L'article est construit sur une revue narrative de la littérature et la conception a été pensée entre internistes, oncologues, rhumatologues, pharmacologues et médecins généralistes. Une liste, des questions les plus fréquentes qui se posent aux médecins généralistes, a été établie entre pairs et l'article a été relu par un groupe de médecins généralistes et de spécialistes concernés. Résultats L'article permet d'abord au médecin généraliste de reconnaître ces traitements dans une ordonnance et de connaître les principales pathologies concernées par leur utilisation pour pouvoir s'alerter lorsqu'il se trouve face au patient. Ensuite, il répond aux principales préoccupations dont le médecin généraliste fait face quotidiennement : les différentes règles de vaccination sous anticorps monoclonaux, la gestion de l'épidémie COVID-19, l'information du patient lors d'un voyage, la question de la possibilité de grossesse, le suivi global et la gestion des effets indésirables. Pour terminer, l'article s'intéresse aux associations médicamenteuses à prendre en compte dans ce contexte par le médecin généraliste. Perspective Ce travail vise une meilleure collaboration interprofessionnelle en précisant la place du généraliste autour de médicament pour lequel il pourrait se penser non concerné.	
MOTS CLES :	<ul style="list-style-type: none">- Médecine générale- Anticorps monoclonaux- Néoplasie- Maladie inflammatoire chronique- Effets indésirables
JURY : Président :	Professeur CATHEBRAS Pascal Faculté de : Saint-Etienne
Assesseurs :	Professeur CHARLES Rodolphe Docteur GRAMONT Baptiste Docteur DAMIN-PERNIK Marlène Faculté de : Saint-Etienne Faculté de : Saint-Etienne Faculté de : Saint-Etienne
Invité :	Docteur FALCON Aurélien Faculté de : Saint-Etienne
DATE DE SOUTENANCE : 06 juillet 2023	
ADRESSE DE L'AUTEUR : 92, rue d'Hauteville 42820 AMBIERLE	

