

2018-2019

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Prise de poids sous
thérapies ciblées utilisées
dans les maladies
inflammatoires chroniques.**

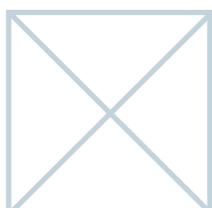
Étude descriptive et statistique des cas de
pharmacovigilance à partir de la Base Nationale de
Pharmacovigilance.

Chevallier Charlotte

Née le 21 mai 1994 au Mans (72)

**Sous la direction de Mme Bourneau-Martin
Delphine et Mr Duval Olivier**

Membres du jury
DUVAL Olivier | Président et co-directeur
BOURNEAU-MARTIN Delphine | Directrice
DERAEVE Marine | Membre
PECH Brigitte | Membre



Soutenu publiquement le :
1^{er} juillet 2019



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>



Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée CHEVALLIER Charlotte
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **30 / 05 / 2019**

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine

KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Héléne	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Héléne	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie
------------------	------------------	-----------

REMERCIEMENTS

À Delphine Bourneau-Martin, ma directrice de thèse, pour m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce travail. J'aimerais t'adresser toute ma gratitude pour le soutien et la qualité des conseils que tu m'as apportés. J'espère que cette thèse comblera tes attentes et qu'elle sera une bonne introduction pour la suite.

À Olivier Duval, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et de présider cette thèse. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

À Marine Deraëve, ma maître de stage, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je tenais à t'exprimer toute ma reconnaissance pour ce que tu m'apportes dans ce stage et ce que tu m'apporteras par la suite. Merci de la confiance que tu places en moi, je suis plus que ravie de travailler avec toi.

À Brigitte Pech, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici ma gratitude pour toutes ces années d'enseignements qui ont été d'une grande qualité.

Je tenais ensuite à adresser mes remerciements aux membres de ma famille, tout d'abord à mes parents qui m'ont permis de réaliser ces études dont je rêvais. Je vous dédie cette thèse, afin de vous remercier de m'avoir accompagnée et soutenue toutes ces années.

À mes frère et sœur, Gabrielle et Arthur, pour m'avoir supportée ! Je suis fière d'être votre grande sœur et je crois en vous pour la suite.

À mes grands-parents, merci d'abord pour la relecture de cette thèse, cela m'aura été d'une grande aide. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci d'être vous.

À Apolline, mon binôme, mon pilier pendant ces années d'étude. Rien n'aurait été pareil sans toi, merci d'avoir été là. Je te souhaite bon courage pour la suite, et je suis sûre que tu trouveras ton bonheur. Tu pourras compter sur moi !

Et pour finir, merci à mon Benjamin. Tout d'abord merci de m'avoir aidée dans la réalisation de cette thèse, même si ce n'était pas une partie de plaisir pour toi ! Mais surtout merci d'être là depuis bientôt 7 ans, tu remplis ma vie de joie et d'amour. J'ai hâte de construire mon avenir avec toi.

Sommaire

Abréviations.....	1
Introduction	2
Généralités.....	3
1. Les maladies inflammatoires chroniques.....	3
1.1. Dermatologie : psoriasis.....	3
1.2. Rhumatologie.....	3
1.2.1. Arthrite juvénile idiopathique.....	3
1.2.2. Spondylarthrite.....	4
1.2.3. Polyarthrite rhumatoïde.....	5
1.3. Entérologie.....	5
1.3.1. Maladie de Crohn.....	5
1.3.2. Rectocolite hémorragique.....	6
2. Les thérapies ciblées.....	7
2.1. Mécanismes d'action.....	7
2.1.1. Les anti TNF- α	7
2.1.2. Les anti-interleukines ²¹	9
2.1.3. Autres mécanismes d'action.....	10
2.1.4. Récapitulatif.....	12
2.2. Les principaux effets indésirables.....	13
3. Prise de poids.....	14
3.1. Facteurs de risque.....	14
3.2. Détermination de l'IMC.....	14
4. Fonctionnement de la pharmacovigilance.....	14
4.1. Définition.....	14
4.2. Organisation.....	15
4.3. Les notifications.....	16
Matériel et Méthodes.....	17
1. Requête dans la BNPV.....	17
1.1. Critères d'inclusion.....	17
1.2. Critères d'exclusion.....	17
2. Étude descriptive.....	17
2.1. Médicament(s) suspect(s).....	18

2.2.	Imputabilité.....	18
2.3.	Effet(s) indésirable(s).....	20
3.	Analyse statistique.....	20
3.1.	Choix des thérapies ciblées.....	20
3.2.	Méthode cas/non-cas.....	20
3.2.1.	Design.....	20
3.2.2.	Détermination du ROR.....	21
3.2.3.	Détermination de l'intervalle de confiance.....	21
3.2.4.	Interprétation du ROR.....	22
3.2.5.	Validation de la méthode.....	22
	Résultats.....	23
1.	Résultats généraux.....	23
1.1.	Nombre de cas.....	23
1.2.	Médicaments co-suspects.....	24
1.3.	Indications.....	24
1.4.	Effets indésirables co-rapportés.....	26
2.	Étude descriptive.....	26
2.1.	Analyse des prises de poids.....	26
2.2.	Sexe ratio en fonction des indications.....	29
2.3.	Durée de traitement.....	29
2.4.	Analyse de l'évolution des prises de poids.....	31
2.4.1.	Prise de poids non rétablie (n = 57).....	31
2.4.2.	Prise de poids rétablie (n = 22).....	31
2.4.3.	Évolution de la prise de poids inconnue (n = 22).....	31
2.5.	Prise en charge diététique.....	32
3.	Méthode cas/non-cas.....	32
3.1.	Témoins.....	32
3.2.	Ustékinumab.....	32
3.2.1.	Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.....	32
3.2.2.	Ustékinumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.....	32
3.3.	Tocilizumab.....	32
3.3.1.	Tocilizumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.....	32
3.3.2.	Tocilizumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.....	33
	Discussion.....	34
1.	Résumé des principaux résultats.....	34

2. Les anti TNF-α seraient plus pourvoyeurs de prise de poids que les anti-interleukines.	35
2.1. État de l'art.	35
2.2. Un mécanisme physiopathologique mal connu.	38
3. Une prise de poids de 10kg en un an sous thérapies ciblées.	39
4. Des prises de poids davantage observées chez la femme et/ou dans le psoriasis.....	39
4.1. Les femmes plus représentées dans la prise de poids.....	39
4.2. Le psoriasis : un facteur de risque de prise de poids ?	39
5. La prise de poids plus fréquente chez les patients ayant au moins un facteur de risque ?	40
6. Les effets indésirables co-rapportés : cause ou conséquence de la prise de poids ?	41
7. Une évaluation diététique et nutritionnelle non concluante.....	41
8. Ustékinumab plus impliqué dans les prises de poids.	42
8.1. Une preuve statistique de l'augmentation du risque de prise de poids.....	42
8.2. Une donnée contradictoire avec la littérature.	42
8.3. Par quel mécanisme physiopathologique ?.....	42
9. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires chroniques.	43
10. Biais et limites de l'étude.	45
10.1. Principales limites.....	45
10.2. Biais de la méthode cas/non-cas ou étude de disproportionnalité.....	45
<i>Conclusion</i>.....	47
<i>Annexes</i>	48
<i>Bibliographie</i>.....	53
<i>Table des illustrations</i>	62
<i>Table des tableaux</i>	63

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AJI : Arthrite juvénile idiopathique.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament.

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation.

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance.

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance.

CTLA4 : Cytotoxic T lymphocyte antigen-4.

EI : Effet indésirable.

EMA : Agence européenne du médicament.

Fab : Fragment antigen binding.

Fc : Fragment cristallisable.

HS : Hidrosadénite suppurée.

Ic : Intervalle de confiance.

ICAM : Intercellular adhesion molecule.

IMC : Indice de masse corporelle.

JAK: Janus associated kinase.

LAF: Leucocyte activating factor.

LFA1: Lymphocyte function-associated antigen-1.

MC : Maladie de Crohn.

MIC : Maladies inflammatoires chroniques.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales.

NA : Non applicable.

NK : Natural killer.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCA : Polychondrite chronique atrophiante.

PDE4 : Phosphodiesterase 4.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

Ra : Receptor antagonist.

RCH : Rectocolite hémorragique.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

ROR : Odds ratio rapporté.

RPs : Rhumatismes psoriasiques.

SP : Spondylarthrite.

TNF : Facteur de nécrose tumorale.

Introduction

Un précédent travail sur l'étude des effets indésirables du Rémicade® à partir de la base nationale de pharmacovigilance¹ avait mis en évidence des prises de poids importantes sous Rémicade® (Infliximab). Cet effet indésirable n'est pas référencé dans la monographie de ce médicament², et est bien connu des cliniciens. Ces prises de poids sont décrites comme importantes malgré une prise en charge diététique et nutritionnelle. Infliximab est un anti TNF- α utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques cutanées, rhumatologiques et digestives³. Les anti TNF- α sont des thérapies ciblées faisant partie des stratégies thérapeutiques de ces pathologies. D'autres thérapies ciblées sont utilisées dans ces indications.

Les prises de poids sont un effet indésirable mentionné uniquement dans 3 RCP : Orencia® (Abatacept), Xeljanz® (Tofacitinib) et Roactemra® (Tocilizumab)². Cependant, elles sont bien connues des cliniciens et sont aussi largement décrites dans la littérature pour les anti TNF- α . Le but de cette étude est donc d'élargir l'analyse des prises de poids sous thérapies ciblées autres qu'Infliximab.

Les objectifs principaux de cette étude sont doubles :

- Décrire les prises de poids et identifier les facteurs de risque selon les caractéristiques des patients et les indications.
- Évaluer le risque de prise de poids pour les thérapies ciblées autres que les anti TNF- α par une méthode cas/non cas.

Ces objectifs ont pour but final d'améliorer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. En mettant en évidence de nouveaux aspects du traitement par thérapies ciblées, cela permettra au pharmacien de s'investir dans la prise en charge des patients à l'officine, notamment avec de nouveaux outils.

L'analyse descriptive et statistique des prises de poids sous thérapies ciblées est réalisée à partir des cas de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis la commercialisation de ces molécules jusqu'au mois de juillet 2018. Ces résultats seront ensuite discutés par rapport aux données de la littérature.

Généralités

1. Les maladies inflammatoires chroniques.

Les maladies inflammatoires chroniques étudiées ici se répartissent en trois groupes en fonction de leur localisation : dermatologiques (psoriasis), rhumatologiques (arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite, polyarthrite rhumatoïde) et entérologiques ou intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Ce sont des pathologies auto-immunes, inflammatoires et chroniques évoluant par poussées.

1.1. Dermatologie : psoriasis.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui évolue par poussées et se manifeste par différentes formes⁴, variables en termes de sévérité et de localisations. La principale caractéristique de cette pathologie est la présence de plaques bien délimitées, en relief, rouges, recouvertes de squames blanchâtres ou d'une fine pellicule argentée qui se détache facilement⁵. Le psoriasis est une maladie auto-immune caractérisée par un renouvellement accéléré des kératinocytes.

Cette pathologie se développe chez des personnes ayant un terrain génétique prédisposant et sous l'influence de facteurs favorisants tels que le surpoids, les traumatismes cutanés, l'alcool, le tabac, la prise de certains médicaments... Deux à trois % de la population mondiale serait aujourd'hui atteinte de psoriasis ; en France cela représente 1,5 à 3 millions de personnes. Cette pathologie touche autant les hommes que les femmes et semble pouvoir survenir à tout âge.

Dans le cas de psoriasis résistant aux traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de vitamine D, kératolytiques et émollients) et aux traitements généraux par photothérapie, rétinoïdes ou immunosuppresseurs, des thérapies ciblées peuvent être proposées : Apremilast, anti TNF- α (Adalimumab, Étanercept, Infliximab), anti-interleukines (Brodalumab, Ixékizumab, Sécukinumab, Ustékinumab)³.

Concernant le rhumatisme psoriasique, qui est une pathologie à la fois dermatologique mais aussi rhumatologique, appartenant à la classe des spondylarthrites, des thérapies ciblées supplémentaires à celles utilisées dans le psoriasis en plaques ont une AMM pour le traitement de 2^{ème} intention de cette pathologie : Certolizumab pégol et Golimumab, deux anti TNF- α .

1.2. Rhumatologie.

Trois pathologies rhumatismales, en plus du rhumatisme psoriasique, font partie des indications de l'AMM des thérapies ciblées étudiées. Il s'agit de l'arthrite juvénile idiopathique, de la spondylarthrite et de la polyarthrite rhumatoïde.

1.2.1. Arthrite juvénile idiopathique.

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme qui regroupe les atteintes inflammatoires articulaires apparaissant avant l'âge de 16 ans, dont la durée est supérieure à 6 semaines et sans cause reconnue⁶. Elle regroupe 6 pathologies allant de l'oligoarthrite juvénile, la polyarthrite juvénile avec ou sans facteur de

rhumatoïde, l'arthrite avec enthésite, l'arthrite psoriasique juvénile à l'arthrite juvénile systémique ou maladie de Still⁷.

Les stratégies thérapeutiques sont les suivantes^{3,8} : en cas d'AJI systémique, les AINS (Indométacine) seront instaurés en première intention, ou les corticoïdes per os. En cas de complications, des thérapies ciblées pourront être instaurées, il s'agit d'anti-interleukines 1 ou 6, notamment Canakinumab ou Tocilizumab. En effet, il semblerait que les anti TNF- α et que le Méthotrexate soient moins efficaces que les anti-interleukines dans cette forme de la pathologie. En cas de rémission, le traitement sera poursuivi puis arrêté progressivement.

En cas d'AJI polyarticulaire, d'oligoarthrite, d'enthésite, d'AJI avec atteinte ophtalmique ou encore d'AJI avec facteur rhumatoïde, les traitements seront les AINS associés ou non à des injections de corticoïdes en première intention ; puis traitement par Méthotrexate ou par anti TNF- α ou anti-interleukine 6 (Tocilizumab). Dans tous les cas, une surveillance ophtalmique sera réalisée liée au risque d'uvéïte.

1.2.2. Spondylarthrite.

La spondylarthrite est une pathologie caractérisée par une inflammation chronique des enthèses⁹. Les enthèses sont les zones où les tendons, les ligaments et les capsules s'insèrent sur l'os. L'inflammation va alors créer une enthésite, qui va cicatriser en se fibrosant et qui pourra dans un dernier temps s'ossifier. Cette ossification peut alors s'étendre vers le tendon ou le ligament, il s'agit d'entésophyte. Cette inflammation a préférentiellement lieu au niveau du rachis (à l'insertion du disque intervertébral sur les vertèbres), des articulations sacro-iliaques, de l'insertion du tendon d'Achille.

On pourra alors distinguer plusieurs formes :

- Axiales : radiographiques (spondylarthrite ankylosante), sans anomalies radiographiques spécifiques (« non radiographiques »).
- Périphériques articulaires : érosives ou non érosives.

De plus, ces formes pourront s'accompagner de manifestations extra-articulaires comme des uvéïtes antérieures, un psoriasis, une maladie de Crohn, ou encore une rectocolite.

La stratégie thérapeutique de la spondylarthrite³ débute par un traitement non médicamenteux, la kinésithérapie. En première ligne de traitements médicamenteux, il s'agit des AINS avec antalgiques de palier 1 ou 2, et/ou des infiltrations de corticoïdes. En cas d'échec thérapeutique et d'atteinte périphérique des médicaments sont utilisés hors AMM : Sulfasalazine ou Méthotrexate. Si ces traitements ne fonctionnent pas, ou en cas d'atteinte axiale, on pourra alors utiliser des thérapies ciblées : anti TNF- α ou anti-interleukine 17 (Sécukinumab, Brodalumab ou Ixékizumab).

1.2.3. Polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique touchant les articulations comme la spondylarthrite. Cette atteinte articulaire est caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale de l'articulation¹⁰. S'en suivra alors une érosion du cartilage environnant, pouvant se poursuivre par une atteinte des tendons et des ligaments qui pourront se rompre.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde³ comprend en première intention des traitements de crise dont les AINS, la corticothérapie per os et les antalgiques. Le traitement de première intention comprend aussi un traitement de fond qui sera adapté en fonction de la sévérité de la pathologie : Méthotrexate en première intention, ou Léflunomide ou Sulfasalazine. En cas d'échec thérapeutique, le traitement de fond sera modifié. Plusieurs associations sont alors possibles avec Méthotrexate, notamment avec :

- Les anti TNF- α : Adalimumab, Certolizumab pégol, Étanercept, Golimumab ou Infliximab.
- Tocilizumab (anti-interleukine 6).
- Abatacept (anti-CTLA4).
- Sarilumab (anti-interleukine 6), récemment commercialisé depuis le mois de septembre 2018 et n'ayant pas fait partie de notre étude.

1.3. Entérologie.

Les maladies inflammatoires chroniques qui touchent les intestins sont aussi appelées MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales. Il s'agit principalement de la maladie de Crohn et de la rectocolite.

1.3.1. Maladie de Crohn.

La maladie de Crohn a une prévalence d'environ une personne sur 1000 en France¹¹. Cette pathologie est le plus souvent diagnostiquée entre l'âge de 20 et 30 ans mais elle reste une maladie pouvant survenir à tout âge. Différents facteurs prédisposants sont retrouvés mais restent discutés, comme une prédisposition génétique, ainsi que des facteurs immunologiques et environnementaux. A savoir que le tabagisme est un facteur de risque important de développer une maladie de Crohn¹².

Cette maladie se caractérise par une inflammation et une irritation de tout ou une partie de l'appareil digestif, de la bouche à l'anus, évoluant par poussées ; l'iléon restant la partie la plus fréquemment touchée par la pathologie. Cette inflammation se traduit lors des périodes de poussées par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées avec ou sans rectorragie, ainsi que des signes ano-périnéaux à titre de douleurs, et écoulements notamment. Des signes généraux sont aussi présents : fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre, pâleur, dyspnée ; une cassure des courbes staturo-pondérales et un retard pubertaire peuvent être constatés chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn. La fatigue et l'amaigrissement peuvent être souvent les premiers signes de la pathologie.

Il peut aussi y avoir des manifestations extra-intestinales, néanmoins, les complications les plus fréquentes de cette pathologie restent les ulcérations pouvant provoquer des fistules au niveau du système digestif ; mais aussi l'occlusion intestinale, provoquée par un épaissement de la paroi intestinale liée aux tissus cicatriciels.

Pour le traitement de la maladie de Crohn, il se discute en fonction de la sévérité de la pathologie³. Dans tous les cas, un traitement de crise sera instauré dans un premier temps, avec pour but d'induire une rémission. Le traitement de première intention est Budésonide ou autres corticoïdes en fonction de l'étendue de la pathologie. En cas d'échec thérapeutique, aux corticoïdes seront ajoutés les traitements suivants : Azathioprine, et si besoin, une thérapie ciblée, comme un anti TNF- α (Infliximab ou Adalimumab) ou Védolizumab (anti $\alpha 4$ intégrine). Lorsque la maladie présente des complications, le traitement sera une association entre les corticoïdes et Azathioprine, avec un anti TNF- α si besoin.

Pour toutes les formes et toutes les sévérités de la pathologie, lorsque le traitement d'induction de la rémission est efficace, la poursuite de la stratégie thérapeutique se caractérise par un traitement de maintien de la rémission qui peut être de l'Azathioprine avec ou sans anti TNF- α .

1.3.2. Rectocolite hémorragique.

La rectocolite hémorragique touche environ une personne sur 1000 en France¹³. La moyenne de survenue de la maladie est aux alentours de 30 ans mais elle peut toucher tous les âges. Comme la maladie de Crohn, cette pathologie présente des facteurs prédisposants comme des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

Contrairement à la maladie de Crohn, cette pathologie intestinale ne touche pas tout l'appareil digestif mais le côlon¹⁴. Par contre, elle peut elle aussi être associée à des manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques...). La maladie évolue par poussées inflammatoires, l'atteinte du côlon débute par le rectum et peut ensuite remonter, sans dépasser le côlon. L'étendue de l'atteinte du côlon se détermine rapidement ; si l'étendue est limitée au début de la maladie, il y a un risque plus faible que l'étendue augmente fortement par la suite.

Cette pathologie se manifeste par des symptômes digestifs dans un premier temps : diarrhées, selles glairo-sanglantes, associés fréquemment à des douleurs digestives. On peut avoir un amaigrissement voire de la fièvre dans les formes plus sévères.

Concernant les stratégies thérapeutiques³, les thérapies ciblées n'ont leur place qu'en deuxième intention, après échec de la Mésalazine per os avec ou sans corticoïdes per os, et seulement en cas de colite étendue. Les thérapies ciblées indiquées dans la rectocolite hémorragique sont les anti TNF- α (Adalimumab, Infliximab et Golimumab) et Védolizumab (anti $\alpha 4$ intégrine), qui seront associés ou non à l'Azathioprine.

2. Les thérapies ciblées.

2.1. Mécanismes d'action.

Les thérapies étudiées ont 2 cibles principales : le TNF- α et les interleukines. D'autres mécanismes sont possibles et sont détaillés ci-dessous.

2.1.1. Les anti TNF- α .

Le TNF, ou facteur de nécrose tumorale, est un médiateur de l'immunité naturelle¹⁵. Ce facteur est classé parmi les cytokines et sa sécrétion ne nécessite pas d'antigènes. Il existe deux types de TNF : α ou cachectine, et β ou lymphotoxine. La sécrétion du TNF- α est réalisée par les cellules de l'immunité telles que les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes. Ces cellules activent la sécrétion du TNF- α lors d'une stimulation par endotoxine de bactéries Gram négatif, mais aussi par des extraits de membranes d'autres germes, virus, champignons ou encore des membranes de cellules tumorales. D'autres médiateurs permettent sa sécrétion : les interleukines 1 et 2, ainsi que l'interféron gamma.

Les récepteurs du TNF- α se situent sur beaucoup de cellules, comme les hépatocytes, les myocytes ou les adipocytes. Les effets du TNF sont donc nombreux et divers, cependant ici, l'effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération de cytokines, dont les interleukines 1, 6 et l'interféron β , est celui retenu dans les maladies inflammatoires chroniques.

Les médicaments dits anti TNF- α sont pour la plupart des anticorps monoclonaux¹⁶. Il s'agit d'immunoglobulines monoclonales issues de cultures cellulaires. Ces anticorps monoclonaux sont constitués de deux fragments Fab (Fragment antigen binding) et un fragment Fc (Fragment cristallisable)¹⁷. Les fragments Fab permettent de constituer une région de reconnaissance antigénique, qui sera donc variable en fonction des différents anticorps. Le fragment Fc, contrairement aux fragments Fab, est constant, et est une partie effectrice. En effet, ce fragment est responsable des propriétés immunologiques effectrices et pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. Voici leur structure :

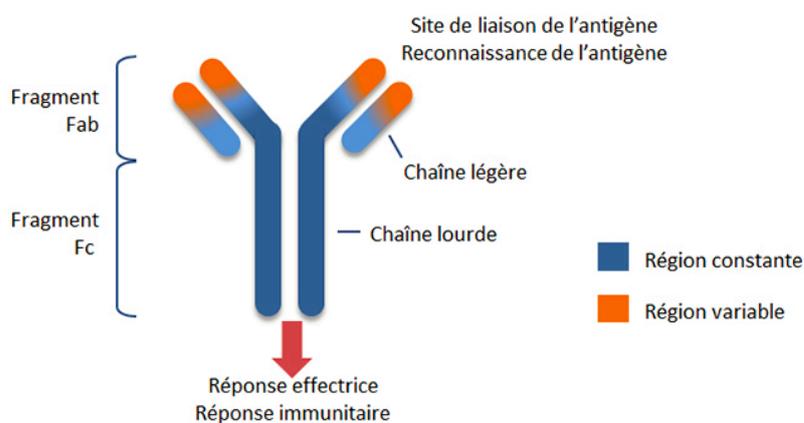


Figure 1 : Structure d'un anticorps monoclonal¹⁸.

Au départ, les anticorps monoclonaux étaient fabriqués à partir d'immunoglobulines murines¹⁹. Les problèmes d'immunogénicité liés à l'origine des anticorps monoclonaux étaient responsables de problèmes de tolérance. Par la suite, d'autres anticorps ont été formulés, premièrement avec un fragment Fc humain et toujours des fragments Fab murins, puis les fragments Fab sont devenus mi-humains mi-murins. A l'heure actuelle, la plupart des anticorps monoclonaux sont des anticorps totalement humains.

Ainsi, une nomenclature a été mise en place selon l'origine des anticorps :

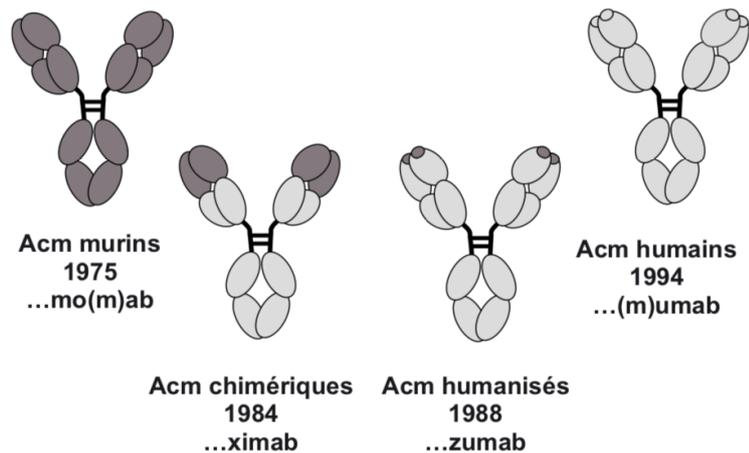


Figure 2 : Nomenclature des anticorps monoclonaux¹⁷.

Parmi les molécules anti-TNF- α utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques, 4 sont des anticorps monoclonaux² :

- Infliximab : cet anticorps monoclonal est chimérique : humain et murin. Il permet une inhibition du TNF- α grâce à une liaison de forte affinité avec ce dernier, que ce soit avec les formes solubles ou transmembranaires du TNF- α ; en revanche, il ne se lie pas au TNF- β (lymphotoxine).
- Adalimumab : il s'agit d'un anticorps monoclonal humain, qui comme Infliximab, inhibe le TNF- α en se liant à lui. Il bloque donc son interaction avec ses différents récepteurs.
- Golimumab : comme Adalimumab, il s'agit d'un anticorps monoclonal humain. Lui aussi permet une inhibition du TNF- α en se liant spécifiquement à lui.
- Certolizumab péglol : c'est un fragment Fab conjugué à du polyéthylène glycol, il ne contient donc pas de fragment Fc. Il a lui aussi une forte affinité de liaison pour le TNF- α , ce qui permet sa neutralisation.

La dernière thérapie ciblée anti TNF- α est Étanercept, qui est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF- α ²⁰. Cette protéine de fusion forme un récepteur soluble du TNF- α . Il est composé d'un dimère : domaine de liaison extracellulaire du récepteur p75 ou TNFR2 et fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine. Les récepteurs du TNF- α sont monomériques, le fait qu'Étanercept soit un récepteur soluble dimérique augmente son affinité pour le TNF- α . Il permet donc une inhibition compétitive de la liaison du TNF- α avec ses récepteurs.

La structure de la protéine de fusion Étanercept est la suivante :

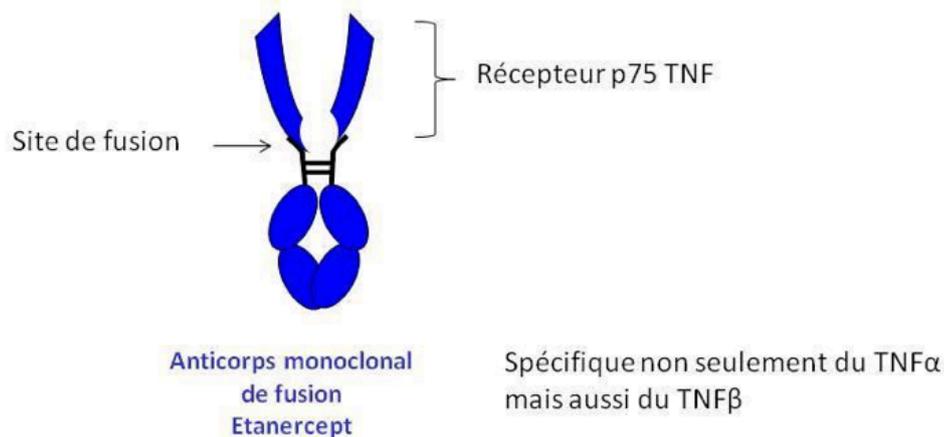


Figure 3 : Structure de l'anti TNF- α Étanercept²⁰.

2.1.2. Les anti-interleukines²¹.

Plusieurs thérapies ciblées anti-interleukines ciblent l'interleukine 1 (IL-1), il s'agit du Canakinumab (anticorps monoclonal), et Anakinra qui est une protéine recombinante. L'IL-1 est aussi nommée LAF pour Leucocyte Activating Factor. Elle est sécrétée par de nombreuses cellules de l'immunité, comme les macrophages, les lymphocytes B ainsi que les lymphocytes T, et par les cellules endothéliales. Ses effets sont proches de ceux du TNF- α , à savoir des effets pro-inflammatoires, notamment au niveau des membranes synoviales, ce qui explique son taux élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'anti-interleukine Canakinumab inhibe les effets pro-inflammatoires de l'IL-1 en neutralisant, *via* une liaison de forte affinité, l'IL-1 β .

L'IL-1Ra (Ra pour Receptor Antagonist) est une protéine endogène qui s'oppose aux effets de l'IL-1 en entrant en compétition avec elle sur son récepteur. Anakinra est une protéine recombinante analogue de cette protéine endogène. Elle inhibe de façon compétitive et spécifique la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1 R1). Cela entraîne une inhibition des effets de l'IL-1 (α et β).

L'IL-1 entraîne une libération de nombreux facteurs, dont des facteurs hématopoïétiques comme l'IL-6. Cette dernière interleukine fait partie des interleukines inhibées par les thérapies ciblées. La thérapie ciblée inhibant l'IL-6 est Tocilizumab, qui est elle aussi un anticorps monoclonal. Cette interleukine a un rôle pro-inflammatoire : elle est libérée notamment en cas de diverses agressions comme des traumatismes, mais aussi en cas de choc septique. Elle est sécrétée par les monocytes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T ainsi que les B, les fibroblastes ainsi que d'autres cellules. Son effet pro-inflammatoire est dû au fait qu'elle stimule la maturation et la différenciation des lymphocytes B, la prolifération des plaquettes, la sécrétion des protéines de l'inflammation telles que le fibrinogène ou la protéine C réactive (*via* l'activation des hépatocytes).

L'anti-interleukine Ustékinumab est dirigé contre les interleukines 12 et 23 qui sembleraient être impliquées dans la physiopathologie du psoriasis. Ustékinumab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une forte affinité sur la sous-unité P40 de l'IL-12 et de l'IL-23, ce qui inhibe la liaison de ces interleukines à leur récepteur pouvant être présent sur les lymphocytes T et les NK (Natural Killer) notamment.

En effet, ces deux interleukines sont impliquées dans le psoriasis², mais aussi dans d'autres maladies inflammatoires chroniques. Elles sont toutes deux sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages et les cellules dendritiques. En fonctionnement normal, l'IL-12 permet la stimulation des lymphocytes NK, et la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper de la voie Th1. Quant à elle, l'IL-23 permet aux lymphocytes T CD4+ de se différencier en T helper de la voie Th17. Dans certaines maladies inflammatoires chroniques, comme le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, une anomalie de la régulation de ces deux interleukines a pu être démontrée.

Les trois dernières thérapies ciblées anti-interleukines sont Sécukinumab, Brodalumab et Ixékizumab, toutes des anticorps monoclonaux². Ces dernières sont toutes trois dirigées contre l'IL-17 ; Sécukinumab étant plus particulièrement dirigé contre l'IL-17A, Ixékizumab contre IL-17A et IL-17A/F. Brodalumab a un mécanisme d'action légèrement différent, il se lie avec une forte affinité avec l'IL-17Ra, qui est une protéine indispensable des complexes de récepteurs utilisés par les cytokines IL-17.

L'IL-17 permet d'activer des récepteurs qui sont exprimés à la surface de nombreuses cellules, comme les kératinocytes. Elle permet une libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires. Cette interleukine a une importance dans la physiopathologie de maladies inflammatoires chroniques comme le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite. Chez les patients atteints de psoriasis, son inhibition permet une atténuation des érythèmes, de l'induration et de la desquamation, qui sont des symptômes très invalidants de la pathologie.

2.1.3. Autres mécanismes d'action.

Abatacept est une protéine de fusion mimétique soluble du CTLA-4²². CTLA-4 ou Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 est un médiateur de l'immunité cellulaire permettant d'inhiber l'activation des lymphocytes T. Ce médiateur a une affinité très importante pour les cellules présentatrices d'antigènes, *via* les CD80/86 de ces mêmes cellules. En se liant à elles, le CTLA4 masque ces cellules, et empêchent leur interaction avec les CD28 des lymphocytes T, empêchant alors leur activation. L'activation de ces lymphocytes T est excessive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ce qui explique l'efficacité d'Abatacept.

Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20², utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde notamment, mais aussi en oncologie dans les lymphomes non-Hodgkiniens. Ce marqueur, CD-20, est présent sur les cellules B. En se liant à ce marqueur *via* son fragment Fab, Rituximab peut entraîner une lyse des lymphocytes B *via* des fonctions d'effecteurs immunitaires (plusieurs mécanismes sont possibles, dont une cytotoxicité dépendante du complément, ou encore une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps).

Ensuite, une autre thérapie ciblée, Védolizumab², est disponible. Il s'agit d'un anticorps monoclonal au tropisme intestinal. En effet, celui-ci se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, molécule exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires mémoires de l'intestin. Ces lymphocytes sont la cause de l'inflammation caractéristique des maladies inflammatoires chroniques intestinales telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Védolizumab permet l'inhibition de l'adhésion des lymphocytes T auxiliaires à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse, ce qui permet d'éviter la migration de ces lymphocytes vers le tractus gastro-intestinal.

Tofacitinib et Baricitinib sont des inhibiteurs de tyrosines kinases de type JAK (Janus Associated Kinases). Les tyrosines kinases, qui font partie des protéines kinases, sont des enzymes permettant le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP (adénosine triphosphate) sur un ou plusieurs résidus tyrosines d'un substrat²³. L'inhibition de ces protéines kinases par ces thérapies ciblées permettent de diminuer la signalisation de certaines interleukines comme l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21, ainsi que des interférons de type I et II². Cette diminution de signalisation permet une diminution des réponses immunitaires et inflammatoires, bénéfiques dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

Aprémilast est un inhibiteur de phosphodiesterase 4 (PDE4)². L'inhibition de cette phosphodiesterase permet de diminuer la réponse immunitaire et inflammatoire en modulant l'expression de différentes molécules dont le TNF- α , ainsi que de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-23 et l'IL-17. En effet, la PDE4 permet, *via* l'AMPc l'augmentation de la réponse immunitaire et inflammatoire en régulant positivement l'expression des facteurs de l'inflammation décrits plus haut.

Mongersen, une molécule toujours en essais cliniques dans la maladie de Crohn, est une formulation contenant un oligonucléotide qui s'hybride à l'ARNm (ARN messenger) du SMAD7 et facilite la dégradation de son ARN²⁴. SMAD7 est une protéine intracellulaire qui se lie au récepteur TGF- β et l'inhibe. Or l'inflammation intestinale caractéristique de la maladie de Crohn peut s'expliquer par une diminution de l'activité de ce facteur de croissance TGF. L'inhibition du SMAD7 permettrait donc une diminution de l'inflammation intestinale présente dans la maladie de Crohn.

Enfin, Efalizumab est une molécule dont l'autorisation de commercialisation a été suspendue à cause d'effets indésirables graves dont des polyradiculonévrites inflammatoires. Cette molécule est un inhibiteur du LFA1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1)²⁵, qui est une intégrine présente à la surface des lymphocytes T activés. En se fixant à la sous-unité CD11a du LFA1, Efalizumab l'empêche d'interagir avec les ICAM (Intercellular Adhesion Molecule), présents à la surface des kératinocytes et des plaques de psoriasis. Cette inhibition permet une diminution de la prolifération des kératinocytes et donc de l'inflammation.

2.1.4. Récapitulatif.

Ci-dessous, le tableau récapitulatif des classes thérapeutiques et des mécanismes d'action des thérapies ciblées sélectionnées pour l'étude de prise de poids dans les maladies inflammatoires chroniques :

Tableau 1 : Récapitulatif du mécanisme d'action des thérapies ciblées.

* : date de commercialisation du premier princeps.

CLASSES THÉRAPEUTIQUES	ACTION	DCI	PRINCEPS	INDICATIONS ³	COMMERCIALISATION*	
Anti TNF- α	Anticorps anti TNF- α	INFLIXIMAB	REMICADE®	PR adulte, MC, RCH, SP adulte, Psoriasis adulte, RPs adultes.	2000	
			FLIXABI®			
			INFLECTRA®			
			REMSIMA®			
	Anticorps anti TNF- α	ADALIMUMAB	HUMIRA®	PR, SP, RPs, Psoriasis, HS, MC, RCH, Uvéite, AJI.	2003	
			AMGEVITA®			
HULIO®						
IMRALDI®						
Récepteur soluble du TNF- α	ETANERCEPT	ENBREL®	PR, RPs, SP, Psoriasis, AJI.	2003		
		BENEPALI®				
Anticorps anti TNF- α	GOLIMUMAB	SIMPONI®	PR, AJI, RPs, SP, RCH.	2012		
Anticorps anti TNF- α pégylé	CERTOLIZUMAB PEGOL	CIMZIA®	PR, SP, RPs.	2010		
Anti-interleukines	Anti IL-1 β	CANAKINUMAB	ILARIS®	AJI.	2018	
	Anti IL-6	TOCILIZUMAB	ROACTEMRA®	PR	2009	
	Anti IL-12 – IL-23	USTÉKINUMAB	STELARA®	Psoriasis, RPs, MC.	2010	
	Anti IL-17	SÉCUKINUMAB	COSENTYX®	Psoriasis, RPs, SP.	2016	
			BRODALUMAB	<i>Essais cliniques</i>	Psoriasis.	NA
			IXÉKIZUMAB	TALTZ®	Psoriasis.	2016
Analogue de l'IL-1Ra	ANAKINRA	KINERET®	PR.	2015		
Autres	Analogue de CTLA4 soluble	ABATACEPT	ORENCIA®	PR, AJI.	2011	
	Anti CD20	RITUXIMAB	MABTHERA®	PR.	1998	
	Anti α 4 intégrine	VÉDOLIZUMAB	ENTYVIO®	MC, RCH.	2014	
	Inhibiteur sélectif Janus Kinases (JAK)	TOFACITINIB BARICITINIB	XELJANZ®	PR.	2017	
			ATU	PR.	NA	
	Inhibiteur PDE4	APRÉMILAST	OTEZLA®	RPs, Psoriasis.	2016	
	Anti SMAD7 (oligonucléotide)	MONGERSEN	<i>Essais cliniques</i>	MC.	NA	
Anti CD11a du LFA1	EFALIZUMAB	RAPTIVA® SUSPENSION AMM	Psoriasis.	NA		

2.2. Les principaux effets indésirables.

Les principaux effets indésirables imputés aux différentes thérapies ciblées sont multiples²⁶. Concernant les anti TNF- α , les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants²⁰ :

- Infections, notamment bactériennes et opportunistes.
- Hépatites : élévation des enzymes hépatiques.
- Syndromes démyélinisants.
- Lymphome et tumeurs solides.
- Dépression, troubles du sommeil.
- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie.
- Réactions au site d'injection.

Les principaux effets indésirables décrits dans les essais cliniques des anti-interleukines sont les suivants :

- Infections des voies respiratoires supérieures, avec notamment des rhinopharyngites, candidoses.
- Hypersensibilité, œdèmes périphériques.
- Dépression, fatigue, asthénie.
- Prurit, rash, urticaire.
- Douleurs musculosquelettiques.
- Réactions au site d'injection.
- Augmentation des enzymes hépatiques, hépatites.
- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie.
- Diminution de la clairance de la créatinine, protéinurie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

Pour les thérapies ciblées ayant un mécanisme d'action différent des anti TNF- α et des anti-interleukines, les effets indésirables suivants ont été mis en évidence dans les essais cliniques :

- Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections opportunistes.
- Carcinomes, lymphome, tumeur maligne du poumon.
- Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, anémie.
- Hypersensibilité, rash.
- Dépression, anxiété, troubles du sommeil.
- Hypertension, troubles cardiaques.
- Anomalie des tests hépatiques.
- Hyperglycémie, œdème périphérique, œdème du visage.
- Réactions locales au site d'injection.

A noter que la prise de poids est un effet indésirable mentionné dans le RCP de ROACTEMRA® (Tocilizumab), de XELJANZ® (Tofacitinib) et d'ORENCIA® (Abatacept), et une perte de poids est mentionnée dans le RCP de MABTHERA® (Rituximab) et d'OTEZLA® (Aprémilast), associée à une perte d'appétit.

3. Prise de poids.

3.1. Facteurs de risque.

D'après les données de la littérature, les facteurs de risque de prise de poids sont les suivants :

- Alcoolisme/tabagisme sevré ou en cours.
- Iatrogénie²⁷, notamment les corticoïdes.
- Diabète.
- Dyslipidémie/hypercholestérolémie/hypertriglycéridémie.
- Surpoids/surcharge pondérale/obésité.
- Syndrome métabolique.

3.2. Détermination de l'IMC.

L'IMC, ou indice de masse corporelle, est un facteur parmi d'autres permettant d'interpréter le poids d'une personne, afin de savoir si elle est en surpoids ou non par exemple. Cependant, ce facteur n'est pas exclusif, en effet la morphologie d'une personne dépend aussi du taux de masse grasse et de masse maigre notamment. Sa formule est la suivante²⁸ : $IMC \left(\frac{kg}{m^2} \right) = \frac{Poids (kg)}{Taille^2 (m)}$.

L'IMC est ensuite analysé selon les critères suivants :

Tableau 2 : Interprétation de l'IMC.

IMC (kg/m²)	Interprétation
>40	Obésité morbide ou massive
35 à 40	Obésité sévère
30 à 35	Obésité modérée
25 à 30	Surpoids
18,5 à 25	Corpulence normale
16,5 à 18,5	Maigreur
<16,5	Famine

4. Fonctionnement de la pharmacovigilance.

4.1. Définition.

La pharmacovigilance est définie en France par l'article R5121-150 du Code de la Santé Publique²⁹ : elle a « pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ». Des techniques d'évaluation, d'identification et de prévention du risque d'effet indésirable permettent d'effectuer cette surveillance.

Différentes missions relèvent de la pharmacovigilance³⁰ :

- Recueil des notifications spontanées d'effets indésirables par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients et les industriels.
- Enregistrement et évaluation de ces informations.

- Mise en place d'enquêtes pour analyser les risques.
- Participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- Appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- Prise de mesures correctives : précaution ou restriction d'emploi, contre-indication, retrait de produits du marché ; communication de ces mesures vers les professionnels de santé et le public.
- Communication et diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- Participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.
- Réponse aux demandes d'avis spécialisés des professionnels de santé ou des patients.

Elle est aussi réglementée par l'Union Européenne, *via* notamment un règlement du parlement et du conseil européens³¹ qui la définit comme une nécessité « à la protection de la santé publique afin de prévenir, de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments à usage humain mis sur le marché de l'Union Européenne, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments à usage humain ne peut être connu dans son intégralité qu'après la commercialisation des produits ».

La pharmacovigilance répond à des Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance³², réalisées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

4.2. Organisation.

Plusieurs niveaux d'organisation hiérarchisent la pharmacovigilance³³ :

- Niveau local :
 - o Les professionnels de santé sont des acteurs primordiaux dans le système national de pharmacovigilance, ils sont tenus de déclarer sans délai les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament.
 - o Les patients et associations de patients peuvent déclarer des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.
 - o Les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou produit à usage humain doivent mettre en place un service de pharmacovigilance, dont le responsable doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM.
- Niveau régional : 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont répartis sur le territoire français. Ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Ils réalisent des missions d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant des enquêtes et/ou en assurant une évaluation de dossiers. Ils assurent aussi une mission d'information en matière de pharmacovigilance envers les professionnels de santé.
- Niveau national : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Son rôle est d'évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent, informer les professionnels de santé des procédures et recommandations établies, coordonner l'activité des CRPV, mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique. A ce niveau, toutes les déclarations d'effet indésirable sont incrémentées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

- Niveau européen : l'autorité compétente est l'EMA qui permet de coordonner les activités de pharmacovigilance européennes. Les déclarations d'effet indésirable réalisées au sein de l'Union Européenne sont incrémentées dans la base de données européenne de pharmacovigilance : Eudravigilance®.
- Niveau international : il est représenté par l'OMS, la base de données internationale de pharmacovigilance est Vigilyze®, elle regroupe toutes les déclarations d'effets indésirables.

4.3. Les notifications.

Il existe deux types de notifications : sollicitées ou spontanées. Les notifications sollicitées sont de plusieurs types : études de pharmacoépidémiologie, études rétrospectives, recueil actif d'effets indésirables dans les services de soins.

Les notifications spontanées sont majoritaires parmi les déclarations de pharmacovigilance. Ces notifications s'appliquent à tout effet indésirable : grave ou non, attendu ou inattendu. Les professionnels de santé, comme vu dans l'organisation de la pharmacovigilance, sont tenus de déclarer tout effet indésirable sans délai, qu'ils aient prescrit, dispensé, administré le médicament ou non, et sans tenir compte de la gravité de l'effet indésirable.

Matériel et Méthodes

1. Requête dans la BNPV.

Afin de pouvoir réaliser l'étude, le synopsis « Prise de poids sous thérapies ciblées utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques » ([annexe n°1](#)), a été envoyé à tous les centres régionaux de pharmacovigilance de France afin de pouvoir utiliser les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

1.1. Critères d'inclusion.

Les cas de pharmacovigilance ont été sélectionnés selon les modalités de recherche suivantes dans la BNPV :

- Dates de recherche : début de commercialisation des molécules jusqu'au 11/07/2018 (date où les recherches de cas ont été effectuées).
- Sélection de la substance : Infliximab, Adalimumab, Étanercept, Golimumab, Certolizumab pégol, Canakinumab, Tocilizumab, Ustékinumab, Sécukinumab, Brodalumab, Ixékizumab, Anakinra, Abatacept, Rituximab, Védolizumab, Tofacitinib, Baricitinib, Aprémilast, Mongersen, Efalizumab.
- Sélection de l'effet indésirable, codes PT utilisés : « Poids augmenté », « Surcharge pondérale », « Indice de Masse Corporelle augmenté », « Obésité » et « Poids ».
- Sélection imputabilité OMS : Suspect et Interaction.
- Sélection des cas approuvés et non approuvés.

1.2. Critères d'exclusion.

Les seuls critères d'exclusion des cas ont été les médicaments en ATU (Baricitinib) et ceux en essais cliniques (Brodalumab et Mongersen). De plus, deux scandales sanitaires importants ont eu lieu récemment : Lévothyrox® et Mirena®. De nombreuses déclarations de pharmacovigilance ont été réalisées, et représentent un biais important pour la mise en évidence d'un signal. C'est pour cela que tous les effets indésirables imputés au Lévothyrox® et au Mirena® dans la BNPV ont été retirés de l'étude.

2. Étude descriptive.

Les critères de description retenus ont été les suivants :

- Type de notification : Centre Régional de Pharmacovigilance, Laboratoire pharmaceutique.
- Gravité : hospitalisation, incapacité, autre situation médicalement significative, non grave.
- Sexe : homme, femme.
- Age.
- Facteurs de risque de prise de poids : ces facteurs de risque sont déclarés comme antécédents des patients dans les déclarations de pharmacovigilance, ils sont donc antérieurs à la prise de poids imputée au médicament suspect. Pour des raisons pratiques, tous les IMC > 25 kg/m² ont été regroupés dans le facteur de risque « Surpoids/surcharge pondérale/obésité ».
- Antécédents médicaux personnels.

- Médicament(s) suspect(s).
- Médicament(s) concomitant(s).
- Corticothérapie : traitement concomitant par corticoïdes.
- Effet(s) indésirable(s).
- Bilan nutritionnel : non renseigné, pas d'erreur alimentaire ou d'activité physique, erreur alimentaire notifiée, pas de consultation.

2.1. Médicament(s) suspect(s).

Pour les différents médicaments imputés en tant que suspects, plusieurs critères ont été étudiés :

- Nom du médicament.
- Posologie.
- Indication.
- Imputabilité.
- Dates :
 - o Début de traitement.
 - o Fin de traitement, ou le cas échéant : poursuite du médicament.
- Switch : si arrêt du médicament, quel médicament est prescrit ensuite (peut être nul s'il y a une poursuite du médicament suspect, ou s'il n'y a pas de médicament prescrit ensuite, ou alors s'il est inconnu).

2.2. Imputabilité.

Il s'agit de l'évaluation du potentiel lien de causalité existant entre un effet indésirable et un médicament selon une méthode d'imputabilité³⁴. Cette méthode est standardisée, elle consiste en deux déterminations : imputabilité intrinsèque avec les critères chronologiques et sémiologiques ; imputabilité extrinsèque avec le critère bibliographique.

Détermination des critères :

- Chronologie :
 - o Délai entre l'apparition de l'effet indésirable et la prise du médicament : suggestif, compatible ou incompatible.
 - o Évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du traitement : suggestive, non concluante (instauration d'un traitement symptomatique par exemple), ou non suggestive.
 - o « Rechallenge » : interprétation de la réintroduction éventuelle du médicament : positif si on a une récurrence de l'effet indésirable ($R_{(+)}$), négative s'il n'y a pas de récurrence ($R_{(-)}$), ou nulle ($R_{(0)}$; pas de réintroduction).
 - o Score final : C_3 chronologie vraisemblable, C_2 chronologie plausible, C_1 chronologie douteuse, C_0 chronologie incompatible. Ce score est déterminé à l'aide de la table de décision suivante :

Tableau 3 : Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
<i>Évolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt</i>	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
<i>Évolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversibles (ou médicament non arrêté)</i>	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
<i>Évolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)</i>	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

- **Sémiologie** : permet de déterminer un possible lien entre la pharmacodynamie du médicament et la physiopathologie de l'effet indésirable. La détermination de la sémiologie prend en compte le rôle évocateur du médicament dans la physiopathologie de l'effet indésirable ; les éventuels diagnostics différentiels ; les éventuels examens complémentaires spécifiques et fiables qui pourraient valider l'étiologie médicamenteuse ; les éventuels facteurs favorisants.

Tableau 4 : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
<i>Absente (après bilan approprié)</i>	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
<i>Possible (non recherchée ou présente)</i>	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Ces critères sémiologiques et chronologiques permettent ensuite de déterminer l'imputabilité intrinsèque du médicament pour un effet indésirable donné. En effet, chaque médicament pris par le patient est imputé successivement et de manière indépendante.

Tableau 5 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

- **Bibliographie** : c'est l'imputabilité extrinsèque, elle est issue des données de la littérature. 4 scores sont possibles :
 - o B₀ : effet paraissant tout à fait nouveau et « jamais publié ».
 - o B₁ : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2.
 - o B₂ : effet non notoire publié seulement une fois ou deux avec une sémiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin.
 - o B₃ : effet notoire du médicament, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des livres de référence.

2.3. Effet(s) indésirable(s).

Chaque effet indésirable est incrémenté avec ses dates de début et de fin s'il y en a, et son évolution (non rétabli ; rétabli ; rétabli avec séquelles ; en cours de rétablissement ; inconnue).

3. Analyse statistique.

3.1. Choix des thérapies ciblées.

La sélection des thérapies ciblées pour l'analyse statistique se fera hors anti TNF- α , en raison d'un grand nombre de publications dans la littérature concernant les prises de poids imputées à ces molécules. Seront étudiés les médicaments qui auront le plus de cas imputés parmi les autres thérapies ciblées.

L'étude statistique choisie sera la méthode cas/non-cas, qui permettra de comparer le risque de prise de poids sous ces molécules par rapport à tous les autres médicaments, et dans un second temps par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques de l'étude.

3.2. Méthode cas/non-cas.

3.2.1. Design.

Afin d'étudier les bases de données de notifications spontanées d'EI médicamenteux, comme la BNPV, il faut utiliser une méthode qui puisse permettre de s'affranchir des données telles que le taux de prescription, de dispensation de ces médicaments. Pour cela, la méthode cas/non-cas sera utilisée, il s'agit d'une étude dite de disproportionnalité³⁵.

Le but de cette étude est d'identifier les signaux de pharmacovigilance, ou taux de notification « disproportionné ». Un signal de pharmacovigilance est un nombre de notifications de l'EI supérieur à celui attendu.

Dans cette méthode, les cas seront les notifications de l'EI d'intérêt, ici la prise de poids, et les non-cas seront les autres notifications. Ces non-cas ne sont pas des témoins, car ce sont des personnes qui ont toutes été exposées à au moins un médicament pour lequel une déclaration d'EI (autre que l'EI d'intérêt) a été réalisée.

Lorsqu'il n'y a pas de différence significative de distribution des cas entre les notifications (notifications exposées au(x) médicament(s) d'intérêt et celles exposées aux autres médicaments), alors il n'y a pas de signal de pharmacovigilance. Dans ce cas, la distribution des cas et des non-cas ne dépend pas de l'exposition au médicament d'intérêt. En revanche, lorsque la distribution est « disproportionnée » significativement, alors un signal de pharmacovigilance est mis en évidence. Ce sera le ROR ou Odds Ratio Rapporté qui va permettre de déterminer la force de disproportionnalité.

3.2.2. Détermination du ROR.

Afin de déterminer le ROR, il faut avoir ces données :

Tableau 6 : Tableau de contingence de la méthode cas/non-cas.

Molécules	EI « Prise de poids »	Tous les EI sauf « Prise de poids »
Médicament d'intérêt	a	b
Tous les autres médicaments ou les autres thérapies ciblées des MIC	c	d

Explication des données :

- a : les cas de prise de poids sous le médicament d'intérêt dans la BNPV.
- b : tous les effets indésirables du médicament d'intérêt dans la BNPV sans les prises de poids.
- c : toutes les prises de poids dans la BNPV sauf celles du médicament d'intérêt.
- d : tous les effets indésirables de tous les médicaments ou des autres thérapies ciblées des MIC dans la BNPV sans les prises de poids.

Ces données permettent ensuite de déterminer le ROR : $ROR = \frac{a}{c} \cdot \frac{d}{b}$.

3.2.3. Détermination de l'intervalle de confiance.

L'intervalle de confiance est calculé selon la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 5%. Il est calculé selon la formule suivante : $IC = e^{\ln(ROR) \pm (1,96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$.

3.2.4. Interprétation du ROR.

Lorsque le ROR est inférieur à 1, il n'y a pas de signal : l'EI est moins notifié avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres. De la même manière, si le ROR vaut 1, il n'y a pas de signal non plus, l'EI est autant notifié avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres.

Lorsque le ROR est supérieur à 1, alors l'EI est plus notifié avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments, donc on met en évidence un signal, une disproportionnalité. De plus, plus le ROR est élevé, plus la disproportionnalité est grande.

Cependant, le ROR doit toujours être présenté avec un intervalle de confiance à 95%. Celui-ci rend le ROR significatif à partir du moment où l'intégralité de l'intervalle est supérieure à 1, c'est-à-dire que la borne inférieure est supérieure à 1. Dans ce cas, on peut interpréter le ROR en affirmant que la notification de l'EI est multipliée par la valeur du ROR avec le médicament d'intérêt, par rapport aux autres médicaments.

Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 1, alors aucun signal significatif est mis en évidence.

3.2.5. Validation de la méthode.

Afin de valider la méthode, un témoin positif (Aripiprazole) et un témoin négatif (Paracétamol) seront réalisés.

Résultats

1. Résultats généraux.

1.1. Nombre de cas.

Au total, 101 cas de pharmacovigilance de la BNPV ont été retenus afin de les étudier. Ces cas ne concernent pas toutes les thérapies ciblées de l'étude. En effet, aucun cas de prise de poids sous Certolizumab pégol, Canakinumab, Ixékizumab, Tofacitinib, Aprémilast et Éfalizumab n'a été déclaré. Voici les cas retenus par molécule :

Tableau 7 : Nombre de cas de pharmacovigilance retenus par molécule.

CLASSE	MOLÉCULES	NOMBRE DE CAS	TOTAL
Anti TNF- α	Infliximab	17	56
	Adalimumab	28	
	Étanercept	10	
	Golimumab	1	
	Certolizumab pégol	0	
Anti-interleukines	Canakinumab	0	43
	Tocilizumab	15	
	Ustékinumab	20	
	Sécukinumab	4	
	Anakinra	4	
	Brodalumab	ESSAIS CLINIQUES	
	Ixékizumab	0	
Autres	Abatacept	4	6
	Rituximab	1	
	Védolizumab	1	
	Tofacitinib	0	
	Baricitinib	ATU	
	Aprémilast	0	
	Mongersen	ESSAIS CLINIQUES	
	Éfalizumab	0	
TOTAL		105	105

Certains cas ont plusieurs médicaments en suspect, ce qui explique un nombre de cas au final, plus élevé : 105. Les cas déclarés avec plusieurs médicaments suspects sont ceux-ci :

- PO20160470 : Étanercept (suspect n°1 en termes de chronologie), Adalimumab (suspect n°2).
- PA20160298 : Ustékinumab (suspect n°1), Adalimumab (suspect n°2).
- GR20110537 : Adalimumab (suspect n°1), Étanercept (suspect n°2).
- 201212_00018298 : Tocilizumab (suspect n°1), Abatacept (suspect n°2).

Seul un cas a été exclu de l'étude : MA20172621. La prise de poids de ce cas a eu lieu en mai 2017, et fut imputée autant au Sécukinumab qu'au Lévothyrox®. Ce cas ne nous a pas paru pertinent au vu de notre étude, d'autant plus qu'il a été déclaré dans le contexte très médiatisé de la nouvelle formule de Lévothyrox®.

Deux thérapies ciblées : Ustékinumab et Tocilizumab, ont un nombre de cas déclarés bien plus important que les autres thérapies ciblées hors anti TNF- α .

Sur les 101 cas de pharmacovigilance étudiés, 71 concernaient des femmes soit 70,3% et 30 concernaient des hommes soit 29,7%, soit un homme pour un peu plus de deux femmes. La moyenne d'âge est de 46,8 ans, les âges allant de 11 à 72. Pour les hommes, la moyenne d'âge est de 45,1 ans ; pour les femmes elle est de 47,6 ans.

Les 101 cas représentent une moyenne de prise de poids de 10,9 kg pris par cas ; sur ces 101 cas, le nombre de kg pris est mentionné pour 88 cas, aucune information n'est disponible pour 13 des 101 cas. En début de traitement, le poids moyen est de 77,3 kg ; en fin de traitement le poids moyen est de 88,5 kg. Les extrêmes de poids pris sont de 2 à 41 kg.

Concernant l'IMC, la moyenne de points d'IMC pris est de 3,4 kg/m². En début de traitement l'IMC moyen est de 27,6 kg/m² ; en fin de traitement l'IMC moyen est de 31,5 kg/m². L'IMC est une donnée disponible pour 47 des 101 cas.

1.2. Médicaments co-suspects.

Lors de l'étude des cas, il est apparu que d'autres médicaments que les thérapies ciblées étudiées étaient imputés comme suspects dans la prise de poids. Tous les médicaments imputés comme suspects sont les suivants :

- Autres médicaments imputés comme suspects et indiqués dans les pathologies inflammatoires chroniques : Méthotrexate, corticoïdes, Méloxicam, Tériflunomide, Azathioprine.
- Autres médicaments imputés comme suspects mais non spécifiques des pathologies inflammatoires chroniques : Acide Folique, Oméprazole, Dextropropoxyphène, Milnacipran, Clonazépam, Tramadol, Terbinafine, Doxycycline, Métronidazole, Diclofénac, Sertraline.

1.3. Indications.

Dans les 105 cas répertoriés, pour 8 médicaments aucune indication n'est renseignée, pour 88 médicaments, l'indication est conforme à l'AMM du médicament et pour 9 médicaments, l'indication est hors AMM. Les indications sont répertoriées dans le tableau suivant, les * signifiant que l'indication est hors AMM.

Tableau 8 : Indication et effectif des thérapies ciblées des cas de l'étude.

Thérapie ciblée	Indication	Effectif
<i>Infliximab</i>	Psoriasis	6
	Maladie de Crohn	4
	Spondylarthrite	2
	Hidrosadénite*	2
	Polyarthrite rhumatoïde	1
	Rectocolite	1
	<i>Non renseignée</i>	1
<i>Adalimumab</i>	Psoriasis	10
	Maladie de Crohn	5
	Spondylarthrite	5
	<i>Non renseignée</i>	3
	Rectocolite	2
	Rhumatismes psoriasiques	2
	Polyarthrite rhumatoïde	1
<i>Ustékinumab</i>	Psoriasis	19
	<i>Non renseignée</i>	1
<i>Étanercept</i>	Spondylarthrite	4
	Psoriasis	3
	<i>Non renseignée</i>	2
	Myosite*	1
<i>Golimumab</i>	Spondylarthrite	1
<i>Tocilizumab</i>	Polyarthrite rhumatoïde	11
	Sclérodémie*	1
	Spondylarthrite*	1
	Polychondrite chronique atrophiante*	1
	<i>Non renseignée</i>	1
<i>Abatacept</i>	Polyarthrite rhumatoïde	3
	Spondylarthrite*	1
<i>Sécukinumab</i>	Psoriasis	4
<i>Anakinra</i>	Polyarthrite rhumatoïde	2
	Maladie d'Erdheim-Chester*	2
<i>Rituximab</i>	Polyarthrite rhumatoïde	1
<i>Védolizumab</i>	Rectocolite	1
TOTAL		105
<i>Indications non renseignées</i>		8

Pour 2 des cas où l'indication est hors AMM, le nombre de kg pris n'est pas disponible. La moyenne de prise de poids pour les indications hors AMM est donc de 14,4kg, pour les 7 cas où l'information est disponible.

1.4. Effets indésirables co-rapportés.

Lors de l'étude des cas, il s'est avéré que pour certains cas, plusieurs EI ont été notifiés. Les EI qui ont été retenus dans l'étude, en rapport avec la prise de poids sont :

- EI neuropsychiatriques :
 - o État dépressif : 2 cas.
 - o Idées suicidaires : 1 cas.
 - o Intoxication volontaire : 1 cas, avec mise en jeu du pronostic vital.
- EI métaboliques :
 - o Appétit augmenté : 2 cas.
 - o Cholestérol LDL augmenté : 1 cas.
 - o Infiltrats graisseux au site d'injection : 1 cas.
 - o Myxœdème : 1 cas.
- Œdèmes périphériques : 6 cas, dont 4 patients qui étaient aussi sous corticoïdes.

2. Étude descriptive.

2.1. Analyse des prises de poids.

Les prises de poids sont analysées *via* la moyenne de prise de poids (kg), la médiane (kg), les extrêmes (kg), et l'effectif :

Tableau 9 : Prise de poids en fonction des différents critères de description.

	Moyenne (kg)	Médiane (kg)	Extrêmes (kg)	Effectif
Corticothérapie				
<i>Pas de corticothérapie concomitante</i>	11,5	9	2 - 41	84
<i>Corticothérapie concomitante</i>	8,1	8	4 - 19	17
<i>TOTAL</i>				101

	Moyenne (kg)	Médiane (kg)	Extrêmes (kg)	Effectif
Facteurs de risque				
<i>Aucun</i>	11,5	9	3 – 35	50
<i>Obésité - surcharge pondérale - surpoids</i>	9,1	6	2 – 24	36
<i>Iatrogénie</i>	11	8	4 – 41	27
<i>Alcoolisme/tabagisme sévère ou en cours</i>	11,1	10	3 – 20	9
<i>Dyslipidémie - hypercholestérolémie - hypertriglycéridémie</i>	11	8	5 – 19	5
<i>Diabète</i>	12	12	NA	1
<i>Maigreur</i>	7	7	NA	1
<i>Syndrome métabolique</i>	20	20	NA	1
<i>TOTAL</i>				130
Sexe				
<i>Femme</i>	11,2	8	3 – 41	71
<i>Homme</i>	10,3	9	2 – 20	30
<i>TOTAL</i>				101
Thérapie ciblée				
<i>Adalimumab</i>	11,3	10	2 – 20	28
<i>Ustékinumab</i>	9,4	8	2 – 20	20
<i>Infliximab</i>	14,1	11	4 – 35	17
<i>Tocilizumab</i>	6,9	7	4 – 10	15
<i>Étanercept</i>	10,1	8,5	3 – 19	10
<i>Sécukinumab</i>	5,3	4,5	3 – 9	4
<i>Anakinra</i>	16,8	9	8 – 41	4
<i>Abatacept</i>	9	7,5	6 – 12	4
<i>Golimumab</i>	8	8	NA	1
<i>Rituximab</i>	10	10	NA	1
<i>Védolizumab</i>	15	15	NA	1
<i>TOTAL</i>				105

	Moyenne (kg)	Médiane (kg)	Extrêmes (kg)	Effectif
Indication				
<i>Psoriasis</i>	6,2	10	2 – 20	41
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	9,6	8	5 – 19	19
<i>Spondylarthrite</i>	10,6	9	3 – 20	12
<i>Maladie de Crohn</i>	10,3	5	4 – 35	9
<i>Rectocolite</i>	11	9	6 – 15	4
<i>Hidrosadénite</i>	10,8	15,5	6 – 25	2
<i>Maladie d'Erdheim- Chester</i>	24,5	24,5	8 – 41	2
<i>Rhumatismes psoriasiques</i>	9,5	9,5	7 – 12	2
<i>Myosite</i>	12	12	NA	1
<i>Polychondrite chronique atrophiante</i>	5	5	NA	1
<i>Sclérodermie</i>	4	4	NA	1
<i>TOTAL</i>				94

La moyenne de prise de poids en fonction des classes thérapeutiques est la suivante :

- Anti TNF- α : 10,9kg pris en moyenne pour un effectif de 56 cas, soit 53,3% des cas.
- Anti-interleukines : 9,6kg pris en moyenne pour un effectif de 43 cas, soit 41,0% des cas.
- Autres mécanismes d'action : 11,3kg pris en moyenne pour un effectif de 6 cas, soit 5,7% des cas.

2.2. Sexe ratio en fonction des indications.

La distribution des patients de l'étude dans les différentes indications selon leur sexe est la suivante :

Tableau 10 : Sexe ratio en fonction des indications.

Indication	Nombre d'hommes	Nombre de femmes	Effectif total
<i>Psoriasis</i>	19	22	41
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	1	18	19
<i>Spondylarthrite</i>	4	8	12
<i>Maladie de Crohn</i>	0	9	9
<i>Rectocolite</i>	2	2	4
<i>Rhumatismes psoriasiques</i>	0	2	2
<i>Hidrosadénite</i>	0	2	2
<i>Maladie d'Erdheim-Chester</i>	1	1	2
<i>Myosite</i>	0	1	1
<i>Polychondrite chronique atrophiante</i>	1	0	1
<i>Sclérodémie</i>	0	1	1
TOTAL	28	66	94

Les femmes sont les plus représentées dans la majeure partie des indications, sauf dans le psoriasis où la répartition homme-femme est quasiment égale.

2.3. Durée de traitement.

Sont étudiées ici les durées de traitement pour les cas où le traitement a été arrêté. Dans les 101 cas de l'étude, le traitement a été poursuivi pour 56 patients, arrêté pour 40 patients, et pour 5 patients l'information n'est pas disponible. Pour les cas où le traitement a été arrêté, le motif d'arrêt n'est pas précisé. Il ne sera pas pertinent d'évaluer les durées de traitement pour les patients où le traitement a été poursuivi car il aurait pu être arrêté à une date ultérieure qui nous est inconnue.

Tableau 11 : Durées de traitement en fonction des médicaments et des indications.

Critère	Effectif pour lequel la durée de traitement est disponible	Effectif total	Durée de traitement moyenne en jours	Durée de traitement moyenne en années
Thérapie ciblée				
<i>Infliximab</i>	6	17	632,5	1,7
<i>Adalimumab</i>	14	28	391,1	1,1
<i>Ustékinumab</i>	6	20	319,7	0,9
<i>Étanercept</i>	5	10	261,8	0,7
<i>Golimumab</i>	0	1	NA	NA
<i>Tocilizumab</i>	6	15	321,5	0,9
<i>Abatacept</i>	2	4	341,0	0,9
<i>Sécukinumab</i>	0	4	NA	NA
<i>Anakinra</i>	1	4	513	1,4
<i>Rituximab</i>	0	1	NA	NA
<i>Védolizumab</i>	0	1	NA	NA
TOTAL	40	105	397,2	1,1
Indication				
<i>Hidrosadénite</i>	2	2	536,0	1,5
<i>Maladie d'Erdheim-Chester</i>	1	2	513,0	1,4
<i>Maladie de Crohn</i>	3	9	468,3	1,3
<i>Myosite</i>	0	1	NA	NA
<i>Polychondrite chronique atrophiante</i>	0	1	NA	NA
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	6	19	350,5	1,0
<i>Psoriasis</i>	13	41	422,6	1,2
<i>Rectocolite</i>	2	4	1076,5	2,9
<i>Rhumatismes psoriasiques</i>	2	2	203,0	0,6
<i>Sclérodermie</i>	0	1	NA	NA
<i>Spondylarthrite</i>	8	12	253,4	0,7
TOTAL	37	94	477,9	1,3

2.4. Analyse de l'évolution des prises de poids.

Quatre évolutions sont possibles pour l'EI « prise de poids » : non rétabli, rétabli, rétabli avec séquelles et inconnue. Nous avons choisi de rassembler les cas dont les évolutions sont rétablies et rétablies avec séquelles. Dans cette étude, l'évolution la plus importante est le non rétablissement de la prise de poids. L'évolution de la prise de poids dans les différents cas de l'étude est la suivante :

- Non rétabli : 57 cas, soit 56,4% des cas.
- Rétabli : 22 cas, soit 21,8% des cas.
- Inconnue : 22 cas, soit 21,8% des cas.

2.4.1. Prise de poids non rétablie (n = 57).

Parmi les cas où le poids du patient ne s'est pas rétabli, le traitement a été arrêté pour 20 patients. Et parmi ces 20 cas où le traitement a été arrêté, une autre thérapie a été instaurée pour 7 de ces cas. Pour les 37 autres patients, le traitement a été poursuivi. Les changements étaient ceux-ci :

- Infliximab arrêté pour Ustékinumab, indication : psoriasis.
- Adalimumab arrêté pour Golimumab, indication : spondylarthrite.
- Adalimumab arrêté pour Étanercept, indication : spondylarthrite.
- Adalimumab arrêté pour Aprémilast, indication : psoriasis.
- Adalimumab arrêté pour Étanercept, indications : spondylarthrite ; dans ce cas, Étanercept a ensuite été imputé comme suspect lui aussi dans la prise de poids du patient.
- Tocilizumab arrêté pour Abatacept, indication : polyarthrite rhumatoïde.
- Abatacept arrêté pour Tocilizumab, indication : polyarthrite rhumatoïde.

2.4.2. Prise de poids rétablie (n = 22).

Concernant les cas où la prise de poids a été rétablie, le traitement a été arrêté pour 14 patients et poursuivi pour 6 patients, et pour 2, aucune information n'est disponible pour ce critère. Cependant, le traitement n'a été changé que pour 4 cas :

- Étanercept arrêté pour Adalimumab, indication : inconnue.
- Adalimumab arrêté pour Étanercept, indication : rhumatismes psoriasiques. Ce schéma thérapeutique est identique pour deux patients.
- Adalimumab arrêté pour Ustékinumab, indication : psoriasis.

2.4.3. Évolution de la prise de poids inconnue (n = 22).

Concernant les cas où l'évolution de la prise de poids est inconnue, le traitement a été poursuivi dans 14 cas et arrêté dans 8 cas. L'information de changement de traitement est disponible pour 6 cas :

- Infliximab arrêté pour Pristinamycine, indication : hidrosadénite.
- Infliximab arrêté pour Méthotrexate, indication : psoriasis.
- Adalimumab arrêté pour Abatacept, indication : rectocolite.
- Ustékinumab arrêté pour Adalimumab, indication : psoriasis.
- Tocilizumab arrêté pour Abatacept, indication : spondylarthrite.
- Ustékinumab arrêté pour Infliximab, indication : psoriasis.

2.5. Prise en charge diététique.

Un des critères importants de description figurant dans l'analyse est la prise en charge nutritionnelle et diététique des patients. En effet, dans 28 cas une information figure sur cette prise en charge, ce peut être : pas d'erreur alimentaire notifiée à la suite d'une consultation diététique, erreur alimentaire notifiée à la suite d'une consultation (par exemple : grignotages sucrés dans la journée), ou pas de consultation pour ce patient.

Sur les 28 patients où l'information est disponible, voici comment elle est distribuée :

- Pas d'erreur alimentaire notifiée : 16 cas soit 57,1% des cas, pour une prise de poids moyenne de 10,4kg.
- Erreur alimentaire notifiée : 10 cas soit 35,7% des cas, pour une prise de poids moyenne de 13,4kg.
- Pas de consultation : 2 cas soit 7,1% des cas, pour une prise de poids moyenne de 14kg.

3. Méthode cas/non-cas.

3.1. Témoins.

Le témoin négatif, à savoir le Paracétamol, présente un ROR de 0,16 avec un intervalle de confiance de [0,09 – 0,27]. Il n'y a significativement pas de risque de prise de poids sous Paracétamol par rapport aux autres médicaments de la BNPV.

Le témoin positif, Aripiprazole, présente un ROR de 9,75 avec un intervalle de confiance de [7,15 – 13,29]. Il y a un risque significativement augmenté (multiplié par 9,75) de prise de poids sous Aripiprazole par rapport aux autres médicaments de la BNPV.

3.2. Ustékinumab.

3.2.1. Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.

Le ROR est de 6,55 avec un intervalle de confiance de [4 – 10,74]. Il y a donc un risque significativement élevé de prise de poids sous Ustékinumab multiplié par 6,55 par rapport aux autres thérapies ciblées utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques.

3.2.2. Ustékinumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.

Le ROR est de 11,19 avec un intervalle de confiance de [7,15 – 17,51]. Il y a donc un risque significativement élevé de prise de poids sous Ustékinumab multiplié par 11,19 par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.

3.3. Tocilizumab.

3.3.1. Tocilizumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.

Le ROR est de 1,73 avec un intervalle de confiance de [1 – 3]. Il y a alors un risque non significativement élevé de prise de poids sous Tocilizumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.

3.3.2. Tocilizumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.

Le ROR est de 3,3 avec un intervalle de confiance de [1,98 – 5,50]. Il y a donc un risque significativement élevé de prise de poids sous Tocilizumab multiplié par 3,3 par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.

Discussion

1. Résumé des principaux résultats.

Cent cinq cas de prise de poids ont été retenus pour l'étude dans la BNPV. Parmi ces 105 cas, 56 sont imputés aux anti TNF- α et 49 à toutes les autres thérapies ciblées. Les molécules qui sont le plus imputées dans les prises de poids sont : Infliximab, Adalimumab, Étanercept, Tocilizumab et Ustékinumab, soit trois anti TNF- α et deux anti-interleukines (anti IL-6 et anti IL-12/IL-23 respectivement). En moyenne, toutes les thérapies ciblées ont été administrées pendant un an pour les patients de cette étude.

La moyenne de prise de poids est de 10,9kg, ce qui représente une prise de poids importante, les extrêmes allant de 2 à 41kg. La proportion de femmes concernées par cette prise de poids sous thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires chroniques est bien plus importante que celle des hommes. En effet, elle est de 70,3%, soit environ un homme pour un peu plus de 2 femmes. Au niveau de l'âge des patients, la moyenne est de 46,8 ans ; cette moyenne est légèrement inférieure si on ne prend que les hommes et légèrement supérieure chez les femmes. La moyenne d'âge chez les femmes est de 47,6 ans.

Des effets indésirables ont été co-rapportés avec la prise de poids, ils sont de l'ordre neuropsychiatrique avec notamment un cas où le pronostic vital a été engagé car la prise de poids a entraîné une intoxication volontaire du patient. Des effets indésirables métaboliques ont aussi été rapportés, comme une augmentation de l'appétit, une modification du bilan lipidique et quelques œdèmes périphériques.

Concernant l'évolution des prises de poids à l'arrêt du traitement ou non, 56,4% des patients ne sont pas rétablis de cet effet indésirable, 21,8% sont rétablis et pour 21,8% des patients, l'évolution de la prise de poids est inconnue au moment de la déclaration. Cinquante-trois pour cent des patients ont arrêté le traitement sans que le motif d'arrêt ne soit précisé.

Une prise en charge diététique a été réalisée pour 26 patients de l'étude, soit 25,7% des cas. Celle-ci a montré une absence d'erreur alimentaire pour 61,5% des patients, et une présence d'erreurs alimentaires (comme des notions de grignotages sucrés en journée) pour 38,5% des cas. La moyenne de prise de poids des cas pour lesquels une absence d'erreur alimentaire a été montrée par la prise en charge diététique, est de 3kg inférieure à celle des cas pour lesquels des erreurs alimentaires ont été retrouvées.

La répartition des moyennes de prise de poids est assez uniforme en fonction des différents facteurs de risque. Les deux facteurs de risque les plus représentés sont la iatrogénie et l'obésité – surcharge pondérale – surpoids. Cinquante patients n'ont aucun facteur de risque d'après la déclaration de pharmacovigilance, et la moyenne de prise de poids est similaire en l'absence ou en présence de facteur de risques.

La méthode cas/non-cas a permis d'affirmer qu'il y a un risque 6,55 fois significativement plus élevé de prise de poids sous Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées (intervalle de confiance : [4 – 10,74]), et 11,19 fois plus élevé par rapport à tous les autres médicaments (intervalle de confiance : [7,15 – 17,51]). Elle a aussi montré un risque 3,3 fois significativement plus élevé de prise de poids sous Tocilizumab par rapport à tous les autres médicaments (intervalle de confiance : [1,98 – 5,50]), mais un risque non significativement élevé par rapport aux autres thérapies ciblées (ROR : 1,73 ; intervalle de confiance : [1 – 3]).

2. Les anti TNF- α seraient plus pourvoyeurs de prise de poids que les anti-interleukines.

D'après notre étude, les anti TNF- α sont plus impliqués dans les prises de poids que les anti-interleukines. Les anti TNF- α représentent 53,3% des cas de l'étude, et les anti-interleukines 41,0%.

2.1. État de l'art.

De nombreuses études confirment les résultats de notre étude :

Tableau 12 : Prises de poids sous anti TNF- α , revue de la littérature.

Étude	Design	Médicaments explorés	Indications explorées	Résultats
Marouen S et al. ³⁶	Méta-analyse	Anti TNF- α .	Maladies inflammatoires rhumatologiques	Masse grasse : +1,85kg (p=0,02) Tissu adipeux : +3,53% (p<0,00001) Masse androïde : +1,7kg (p<0,00001) Masse maigre : -3,03kg (p=0,01)
Tan E et al. ³⁷	Rétrospective : 286 cures de traitement pour 143 patients, mesures à S12, S24 et S48.	Adalimumab, Infliximab, Étanercept, Ustékinumab et Efalizumab	Psoriasis	Moyenne de prise de poids à S48 (kg) : Adalimumab : 2,4 +/- 6,4 (p<0,05) Infliximab : 2,5 +/- 5,5 (p<0,005) Étanercept : -0,1 +/- 6,3 (p>0,1) Ustékinumab : -1,0 +/- 5,7 (p>0,1) Efalizumab : 0,4 +/- 3,4 (p>0,1)
Saraceno R et al. ³⁸	Rétrospective 230 patients pendant 48 semaines.	Infliximab, Étanercept, Adalimumab, Efalizumab, Méthotrexate.	Psoriasis	Prise de poids à S48 (kg) : Infliximab : 1,53 (p=0,0001) Étanercept : 2,18 (p=0,007) Adalimumab : 0,84 (p=0,014) Efalizumab : p=0,893 Méthotrexate : p=0,211
Forien et al. ³⁹	Rétrospective : 218 patients, pendant 1 an.	Infliximab, Méthotrexate.	Psoriasis	Prise de poids (kg) : Méthotrexate : -2,16 +/-5,34 Infliximab : 1,97 +/-3,04 (p=0,009)
Gisondi et al. ⁴⁰	Rétrospective : 141 patients, étude de 6 mois.	Étanercept, Infliximab, Méthotrexate.	Psoriasis	Augmentation du poids (kg) : Étanercept : 1,5 +/-2,7 (p=0,0002) Infliximab : 2,5 +/- 3,3 (p=0,004) Méthotrexate : -0,6 +/-1,4 (p=0,4)

Étude	Design	Médicaments explorés	Indications explorées	Résultats
<i>Esposito et al.</i> ⁴¹	Rétrospective : 100 patients, 24 semaines.	Étanercept.	Psoriasis	Augmentation du poids de 5,8kg après 12 semaines (p=0,039), 8,4kg après 24 semaines de traitement (p<0,0019).
<i>Takamura et al.</i> ⁴²	Rétrospective : 68 patients, 7 mois de traitement.	Infliximab, Ustékinumab, Sécukinumab.	Psoriasis	Augmentation du poids : Infliximab : 2,9kg (p<0,01) Pas de changement statistiquement significatif pour Ustékinumab et Sécukinumab.
<i>Brown RA et al.</i> ⁴³	Rétrospective : 168 patients, mesures à 12 et 24 mois.	Étanercept, Infliximab, Adalimumab.	PR	Prise de poids moyenne de 1,80kg après 24 mois de traitement (non différencié par médicament ; p=0,0004)
<i>Alcorn et al.</i> ⁴⁴	Rétrospective : mesure à 1 an.	Anti TNF-α	PR	73% ont pris du poids : 4,17kg (p=0,0002) en moyenne. 21% ont pris plus de 6kg.
<i>Engvall et al.</i> ⁴⁵	Rétrospective : 40 patients, mesures à 3, 12 et 24mois.	Groupe A : Sulfasalazine, Hydroxy-chloroquine. Groupe B : +Infliximab.	PR	Variation de la masse grasse (kg ; mini-maxi), p=0,040 : Groupe A : 0,4 (-1,5 à 2,2) Groupe B : 3,8 (1,6 à 5,9)
<i>Prignano F et al.</i> ⁴⁶	Prospective : 268 patients pendant 2, 4 et 6 mois.	Efalizumab, Étanercept, Infliximab.	Psoriasis	Modification du poids de -0,05% sous Efalizumab, +0,72% sous Étanercept, +0,3% sous Infliximab. Pas de différence significative du poids.
<i>Florin et al.</i> ⁴⁷	Prospective : 51 patients, mesures à 1 et 3 ans.	Infliximab, Méthotrexate, Acitrétine et Ciclosporine.	Psoriasis	Prise de poids (kg) sous Infliximab : Après 1 an : 2,5kg +/-4,4kg (p=0,046) Après 3 ans : 4,8 +/-5kg (p=0,005)
<i>Mahé E et al.</i> ⁴⁸	Prospective : 191 patients, traitement depuis au moins un an.	Infliximab.	Psoriasis	Prise de 1,6kg en moyenne après un an de traitement.

Étude	Design	Médicaments explorés	Indications explorées	Résultats
<i>Renzo et al.</i> ⁴⁹	Prospective: 40 patients, 24 semaines.	Infliximab, Étanercept.	Groupe PsO : Psoriasis. Groupe PsA : rhumatismes psoriasiques.	Augmentation du poids : Groupe PsO : 3,8kg +/-2,5% (p≤0,001) Groupe PsA : 3,7kg +/-3,4% (p≤0,01)
<i>Haas L et al.</i> ⁵⁰	Prospective : 268 enfants, un an de traitement.	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pégol.	Maladies inflammatoires du côlon	Les patients pédiatriques avec un IMC élevé peuvent subir une augmentation du poids.
<i>Franchimont et al.</i> ⁵¹	Prospective : 20 patients, 4 semaines de traitement.	Infliximab.	Maladie de Crohn	Augmentation du poids ; p=0,013.
<i>Briot et al.</i> ⁵²	Prospective : 19 patients, un an de traitement.	Infliximab, Étanercept.	Spondylarthrite	Augmentation du poids dans les deux groupes de traitement : 2,24kg (p=0,0004)
<i>Briot et al.</i> ⁵³	Prospective : 106 patients, mesures à 1 et 2ans.	Infliximab, Étanercept.	Spondylarthrite	Augmentation du poids dans les deux groupes de traitement : A 1 an: 2,2+/-3,9kg (p<0,0001) A 2 ans: 2,2+/-4,7 (p<0,0001)
<i>Stamp L et al.</i> ⁵⁴	Deux cas rapportés.	Étanercept et Infliximab.	AJI et PR	Passage de 57 à 69kg pour la patiente sous Étanercept ; 114 à 126kg pour la patiente sous Infliximab.

Il existe très peu de publications concernant la prise de poids sous anti-interleukines ou autre classe thérapeutique faisant partie des thérapies ciblées étudiées dans ce travail. En effet, seuls Efalizumab (dont l'AMM a été supprimée en France) et Ustékinumab ont été étudiés et les résultats ne sont pas en faveur d'une prise de poids.

Si l'on compare les dates de commercialisation des différentes thérapies ciblées étudiées, il apparaît que les anti TNF- α ont été commercialisés avant les anti-interleukines en général. Ceci peut expliquer le fait qu'il n'y ait encore que peu d'études sur les anti-interleukines. En effet, Tocilizumab est la molécule la plus ancienne parmi les anti-interleukines, sa date de commercialisation datant de 2009, suivi en 2010 par Ustékinumab. En revanche, Infliximab a été commercialisé en 2000, Étanercept et Adalimumab en 2003, soit près de 10 ans avant.

2.2. Un mécanisme physiopathologique mal connu.

Le TNF- α peut altérer la synthèse des protéines et favoriser leur catabolisme, ce mécanisme entrainerait une fonte musculaire⁵⁵, propice à la prise de masse grasse ; il augmenterait aussi la lipolyse⁵⁶. De plus, ce facteur est anorexigène et cachectisant quand il est sécrété sur du long terme¹⁵. Les anti TNF- α augmentent donc le taux de protéines, à l'origine de la masse musculaire ; le taux de lipides, à l'origine de la masse grasse ; et l'appétit.

Mais dans la littérature, les effets des anti TNF- α sur la composition corporelle ne font pas consensus. Selon la méta-analyse de Marouen *et al.*³⁶, chez les patients atteints de maladies inflammatoires rhumatologiques, l'utilisation des anti TNF- α est corrélée à l'augmentation de la masse grasse (+1,85kg ; $p=0,02$), notamment de la graisse viscérale (+1,7kg ; $p<0,00001$) ; et à la baisse de la masse musculaire (-3,03kg ; $p=0,01$). Mais selon Franchimont *et al.*⁵¹, il n'y a pas d'augmentation de la masse grasse ($p=0,38$) avec Infliximab.

D'autres mécanismes physiopathologiques pourraient s'ajouter aux modifications de la composition corporelle. D'après certains auteurs, les anti TNF- α altèreraient le bilan lipidique. Une étude du bilan lipidique chez 34 femmes traitées par Étanercept, Infliximab et Adalimumab⁵⁷ pour une polyarthrite rhumatoïde a démontré une augmentation du cholestérol total dans les trois groupes de traitement. Une autre étude a mis en évidence qu'un traitement par Infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde ou psoriasique modifie le bilan lipidique des patients⁵⁸.

En effet, lors d'une étude incluant 56 patients traités par Infliximab ou Adalimumab, n'ayant pas de comorbidité cardiovasculaire⁵⁹, il a été montré une altération du bilan lipidique associé à un risque accru de complications cardiovasculaires. Il est même recommandé d'après cette étude d'évaluer le bilan lipidique jusqu'à 2 ans après un traitement par anti TNF- α .

De plus, les pathologies dont sont atteints les patients peuvent elles aussi être à l'origine de modifications du bilan lipidique. Dans les maladies inflammatoires du côlon par exemple⁶⁰, comme la rectocolite et la maladie de Crohn, une étude a montré une augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides circulants chez les hommes associés à une baisse du cholestérol total et du HDL cholestérol. Chez les femmes, les modifications lipidiques sont différentes : baisse du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides circulants, associés à une augmentation du LDL cholestérol.

Enfin, une autre hypothèse implique un rôle indirect des anti TNF- α sur la modification de la composition corporelle. En effet, selon Briot *et al.*⁵², l'efficacité des anti TNF- α permet une diminution de la douleur et donc une reprise des activités physiques. La masse musculaire serait alors renforcée par les activités ce qui impacte la prise de poids.

3. Une prise de poids de 10kg en un an sous thérapies ciblées.

La moyenne de prise de poids survenue sous thérapies ciblées pour les 101 cas de l'étude est de 10,9kg. Une étude rétrospective d'Alcorn *et al.* chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde⁴⁴ traités par anti TNF- α , a montré une prise de poids moyenne de 4,17kg ($p=0,0002$) dans la première année de traitement. De plus, 21% des patients de l'étude ont pris plus de 6kg.

Dans l'étude de Florin *et al.*⁴⁷, la prise de poids des patients atteints de psoriasis et traités par Infliximab est importante au bout d'un an (2,5 +/-4,4kg ; $p=0,046$), mais elle est plus élevée après 3 ans (4,8 +/-5kg ; $p=0,005$). Néanmoins, la prise de poids apparaît rapidement au cours de la première année de traitement.

Il apparaît donc que la prise de poids débiterait assez rapidement dans la première année de traitement sous thérapie ciblée. Dans notre étude, la moyenne de traitement est d'environ un an, il est donc difficile de se prononcer sur l'évolution de la prise de poids après un an de traitement. Les cas de l'étude proviennent de notifications spontanées, ce qui explique que les prises de poids rapides sont déclarées préférentiellement. Selon la littérature, la prise de poids apparaîtrait dans la première année de traitement, mais ne se stabiliserait pas et continuerait d'augmenter si le traitement est poursuivi.

4. Des prises de poids davantage observées chez la femme et/ou dans le psoriasis.

4.1. Les femmes plus représentées dans la prise de poids.

Il est ressorti de notre étude que les femmes seraient plus représentées dans la prise de poids sous thérapies ciblées quelle que soit la maladie inflammatoire chronique. En revanche dans la littérature, la prise de poids est plus présente chez les hommes que chez les femmes, notamment dans le psoriasis. Dans l'étude rétrospective de Forien *et al.*³⁹, le sexe ratio (H/F) est de 12/6 pour les cas de prise de poids sous Infliximab dans le psoriasis. L'étude rétrospective de Tan *et al.*³⁷ réalisée elle aussi dans le psoriasis montre une prépondérance d'hommes : 209 contre 77 femmes. Selon l'étude prospective de Mahé *et al.* dans le psoriasis⁴⁸, la prise de poids sous Infliximab concernait davantage les hommes (68,6% d'hommes dans l'étude, $p=0,007$), avec une moyenne d'âge de 47 ans.

Si l'on s'intéresse aux autres pathologies chroniques, le sexe ratio (H/F) varie en fonction des études : 11/29 dans l'étude de Engvall *et al.*⁴⁵ (prise de poids sous Infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde), 80/26 dans l'étude de Briot *et al.*⁵³ (prise de poids sous Infliximab et Étanercept dans la spondylarthrite). Le faible échantillonnage de notre étude peut expliquer cette discordance avec la littérature.

4.2. Le psoriasis : un facteur de risque de prise de poids ?

Parmi les indications des thérapies ciblées dans l'étude que nous avons réalisée, le psoriasis est la plus représentée avec 41 cas, suivie des maladies rhumatologiques puis digestives. De nombreuses études réalisées sur la prise de poids sous thérapies ciblées dans le psoriasis sont retrouvées dans la littérature, mais aucune ne compare la prise de poids en fonction de l'indication du traitement. La prise de poids sous thérapies ciblées

reste cependant présente dans d'autres indications que le psoriasis : l'étude de Briot *et al.*⁵² dans la spondylarthrite (sous Infliximab et Étanercept), ou encore celle d'Engvall *et al.*⁴⁵ (sous Infliximab) dans la polyarthrite rhumatoïde par exemple. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une comorbidité directement liée à la pathologie.

Une méta-analyse⁶¹ a démontré un lien significatif entre l'obésité et le psoriasis : le risque d'obésité chez les personnes atteintes par du psoriasis est multiplié par au moins 50% par rapport aux personnes de la population générale. Qui plus est, le risque de prise de poids augmente en fonction de la sévérité du psoriasis.

La physiopathologie entre la prise de poids et le psoriasis reste encore mal connue. Plusieurs hypothèses sont en cours d'évaluation, dont un lien entre le tissu adipeux et l'inflammation⁶². Le tissu adipeux serait impliqué dans l'inflammation via les macrophages. Les macrophages stimulent les adipocytes, ce qui entraîne une sécrétion *via* ces cellules, de molécules pro-inflammatoires, les adipocytokines ou adipokines⁶³. Ces molécules sont aussi impliquées dans le métabolisme du poids.

Ceci pourrait expliquer pourquoi le psoriasis est l'indication la plus représentée de notre étude. Malheureusement, il est impossible d'après notre étude de déterminer si le risque de prise de poids est davantage lié au psoriasis ou aux thérapies ciblées.

5. La prise de poids plus fréquente chez les patients ayant au moins un facteur de risque ?

Au vu de nos résultats, 50% des patients de l'étude qui n'avaient aucun facteur de risque de prise de poids ont présenté une prise de poids moyenne de 11,5kg. Les facteurs de risque les plus fréquents ont été l'obésité ou le surpoids et la iatrogénie.

Concernant la iatrogénie, elle est aussi sûrement minimisée dans cette étude. En effet, il est fréquent en pharmacovigilance que les traitements pris par le patient ne soient pas tous précisés dans la déclaration de pharmacovigilance. Sur ces 27 patients, 17 étaient aussi traités par des corticoïdes, bien connus pour leur prise de poids.

Les effets des corticoïdes sur le métabolisme des glucides, protides, lipides et électrolytes sont les suivants^{64,65} :

- Glucides : augmentation de la néoglycogénèse et diminution de la consommation de glucose par les tissus périphériques, qui entraînent une hyperglycémie.
- Protides : augmentation du catabolisme azoté, ce qui entraîne une fonte musculaire propice à la prise de masse grasse.
- Lipides : mobilisation de la masse grasse et redistribution avec accumulation au niveau de la face et du dos (faciès cushingoïde).
- Électrolytes : action minéralocorticoïde qui favorise la rétention d'eau et de sodium pouvant entraîner des œdèmes périphériques.

D'autres médicaments sont aussi présents dans cette iatrogénie comme les antidépresseurs, dont la Sertraline, un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Cet effet indésirable est connu pour cette classe thérapeutique⁶⁶, mais le mécanisme reste incertain. En effet, la sérotonine est un neuromédiateur anorexigène⁶⁷, ce qui est contradictoire avec cet effet indésirable.

Cette prise de poids pourrait être liée à une différence d'apport énergétique entre les patients sous antidépresseurs et ceux qui ne le sont pas⁶⁸. Les patients traités par antidépresseurs auraient un apport énergétique supérieur. La prise de poids sous antidépresseurs semble davantage observée chez les femmes, et avec une durée de traitement importante⁶⁹.

6. Les effets indésirables co-rapportés : cause ou conséquence de la prise de poids ?

Plusieurs effets indésirables ont été co-déclarés avec la prise de poids : des effets indésirables neuropsychiatriques, métaboliques ou encore des œdèmes périphériques. Ces effets indésirables sont-ils liés au traitement et ont-ils participé à la prise de poids ? Ou sont-ils plutôt des conséquences de cette prise de poids ?

Dans l'étude, plusieurs cas de dépression ont été co-rapportés avec la prise de poids liée aux thérapies ciblées. Il est connu dans la littérature que les prises de poids et l'appréciation du corps sont corrélées avec la dépression⁷⁰. La dépression co-rapportée dans ces différents cas pourrait donc être liée à la prise de poids imputée au traitement par thérapies ciblées.

Mais la dépression est un effet indésirable neuropsychiatrique fréquent² pour plusieurs thérapies ciblées comme Infliximab, Adalimumab, Étanercept, et peu fréquentes pour Ustékinumab. D'ailleurs, il s'agit d'un motif d'arrêt de traitement dans ces maladies inflammatoires chroniques⁷¹. Il est donc difficile d'évaluer l'imputabilité de la dépression à la prise de poids ou au traitement lui-même.

Plusieurs patients ont aussi souffert d'œdèmes périphériques en plus de la prise de poids associée à la thérapie ciblée. Les œdèmes sont en effet connus pour augmenter le poids, mais le mécanisme physiopathologique n'est pas connu concernant leur survenue sous thérapies ciblées. Cependant, 67% des patients ayant souffert d'œdèmes périphériques étaient aussi traités par corticoïdes, ce qui limite l'imputabilité des thérapies ciblées pour cet effet indésirable.

7. Une évaluation diététique et nutritionnelle non concluante.

Pour 26 cas de notre étude, une prise en charge nutritionnelle et diététique a été réalisée. Pour 16 de ces patients, aucune erreur alimentaire n'avait été notifiée, et une activité physique était pratiquée. Pour les 10 autres patients, des erreurs alimentaires sont notifiées, mais elles étaient présentes avant le traitement. Il semblerait alors que la prise de poids induite par les thérapies ciblées soit indépendante des règles hygiéno-diététiques.

Selon Esposito *et al.*⁴¹, 35% des patients de leur étude, traités par Étanercept pour un psoriasis, ont subi une prise de poids (5,8kg après 12 semaines et 8,4kg après 24 semaines de traitement) et une augmentation de leur IMC. Cette prise de poids et l'augmentation de l'IMC associée ne sont pas significativement liées aux habitudes alimentaires et au style de vie des patients. Cette étude aurait donc tendance à confirmer l'hypothèse que la prise de poids induite par ces thérapies ciblées serait inchangée avec une prise en charge diététique et nutritionnelle.

8. Ustékinumab plus impliqué dans les prises de poids.

8.1. Une preuve statistique de l'augmentation du risque de prise de poids.

La méthode cas/non-cas a montré un risque significativement supérieur de prise de poids sous Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées et par rapport à tous les autres médicaments. Ustékinumab est plus pourvoyeur de prise de poids que toutes les autres thérapies ciblées étudiées. Cette méthode a aussi été utilisée pour le Tocilizumab. Elle a démontré que le risque de prise de poids est augmenté de manière non significative avec ce médicament par rapport aux autres thérapies ciblées, mais l'est significativement avec les autres médicaments de la BNPV.

8.2. Une donnée contradictoire avec la littérature.

Trois études ne confirment pas ce résultat sur Ustékinumab : selon Tan *et al.*³⁷, il y aurait une augmentation significative du risque de prise de poids pour Adalimumab (+2,4kg +/- 6,4 ; $p < 0,05$) et Infliximab (+2,5kg +/- 5,5 ; $p < 0,005$) dans le psoriasis, en revanche ce ne serait pas le cas pour Ustékinumab (-1,0kg +/- 5,7 ; $p > 0,1$). L'étude de Takamura *et al.*⁴² dans le psoriasis montre que pour 67% des patients traités par Infliximab, il y a une augmentation du poids de plus de 2% ; 25% des patients traités par Sécukinumab ont pris du poids ; alors que seulement 7% des patients traités par Ustékinumab ont subi une prise de poids.

De plus, l'étude de Galluzzo *et al.*⁷² démontre qu'Ustékinumab entraîne une baisse du poids, de l'IMC et de la masse grasseuse après 6 mois de traitement.

L'étude statistique que nous avons réalisée a montré qu'un traitement par Tocilizumab augmente le risque de prise de poids par rapport aux autres thérapies ciblées mais ce résultat n'est pas significatif. Cependant, selon la littérature⁷³, Tocilizumab serait pourvoyeur de prise de poids ; cet effet indésirable est aussi mentionné dans son RCP, contrairement à celui d'Ustékinumab. Dans notre étude, Tocilizumab est indiqué principalement dans la polyarthrite rhumatoïde, qui ne semble pas avoir d'effet sur le poids.

8.3. Par quel mécanisme physiopathologique ?

L'augmentation significative du risque de prise de poids liée à un traitement par Ustékinumab démontré lors de la méthode cas/non-cas, supposerait que les interleukines 12 et 23 auraient un rôle dans le mécanisme de prise de poids.

L'interleukine 12 permet la stimulation importante de la production d'interféron gamma en activant les lymphocytes T et les NK. Elle est aussi associée à un recrutement d'autres cytokines inflammatoires. Il s'agit donc d'une interleukine fortement inflammatoire. L'interleukine 23 partage une structure de l'IL-12, elle ne peut être sécrétée sans elle. Elle induit quasiment les mêmes molécules que l'IL-12. Elle a donc une action inflammatoire très proche de l'IL-12 mais aussi de l'IL-6 (qui est inhibée par Tocilizumab)⁷⁴. Aucun lien n'est prouvé à ce jour entre la prise de poids et ces interleukines.

9. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires chroniques.

Cette étude a permis de démontrer des prises de poids avec ou sans altération du bilan lipidique sous thérapies ciblées prescrites dans les maladies inflammatoires chroniques. Le pharmacien d'officine peut donc s'investir dans la prise en charge du patient, d'autant plus que cet investissement s'inscrit dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine, comme l'éducation thérapeutique.

Le pharmacien peut aider le patient en lui proposant des règles hygiéno-diététiques adaptées ou des visites régulières à la pharmacie, afin de faire le point avec eux, et par exemple les peser. Le pharmacien peut aussi rappeler au patient de réaliser ces analyses, notamment celles concernant le bilan lipidique et échanger avec lui sur les résultats biologiques.

Il a été montré que le pharmacien d'officine est bénéfique pour l'éducation thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques, notamment le psoriasis⁷⁵. En effet, il permet d'assurer le lien entre la ville et l'hôpital, mais aussi d'éduquer le patient sur le bon usage du traitement, et des autres médicaments aussi. Cette étude a aussi montré qu'inclure le pharmacien dans les programmes d'éducation permet de promouvoir le dossier pharmaceutique..

Il n'existe malheureusement pas encore de programme d'éducation thérapeutique pour les maladies inflammatoires chroniques à l'officine. De nombreux programmes sont disponibles à l'hôpital, dans les pathologies cutanées⁷⁶, digestives⁷⁷, et rhumatologiques^{78,79}. Mais il semble tout à fait opportun d'en mettre en place afin d'assurer au mieux la prise en charge de ces patients.

En s'inspirant des programmes d'éducation thérapeutique préexistants, nous proposons un programme réalisable à l'officine pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et traités par une thérapie ciblée. Dans un premier temps sera réalisé le diagnostic éducatif. Il permet d'explorer les dimensions bioclinique (l'histoire de la maladie, le traitement...), socioculturelle, cognitive/pédagogique (connaissances antérieures, représentations, croyances...), psychoaffective (attitude face à la maladie, capacité de résilience et motivation à apprendre) et motivationnelle (projections dans l'avenir, activités professionnelles ou de loisirs abandonnées ou maintenues...). Le diagnostic éducatif sera réalisé à l'aide d'un guide d'entretien ([annexe n°2](#)) qui pourra être adapté en fonction des patients.

Après le diagnostic éducatif, sera défini avec le patient un ou plusieurs objectifs pédagogiques, pour lesquels des séances éducatives seront dédiées. Les séances éducatives pourront être personnalisées en fonction des patients, mais de nombreuses peuvent être préparées en amont, en voici des exemples :

Tableau 13 : Simulation de programme d'éducation thérapeutique.

* : les séances éducatives proposées pourront faire l'objet de plusieurs séances (1 item par séance par exemple).

Séances éducatives*	Items explorés
Les maladies inflammatoires chroniques.	Explications, représentations sur la pathologie du patient.
Traitement par thérapie ciblée.	Mode d'action du traitement.
	Gestion des oublis.
	Conduite à tenir en cas de voyage.
Effets indésirables sous thérapies ciblées.	Prise de poids : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention : règles hygiéno-diététiques (exemple d'outil à utiliser en <u>annexe n°3</u>), activité physique. - Accompagnement : pesée mensuelle à la demande du patient à l'officine, règles hygiéno-diététiques.
	Autres effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention du risque de cancer cutané non mélanomateux sous anti TNF-α. - Prévention du risque infectieux. - Surveillance des anomalies du bilan lipidique. - Surveillance du risque de dépression.
Corticophobie.	Pour les patients traités de façon concomitante par corticoïde, que ce soit par voie orale ou cutanée : représentations et croyances, mode d'action des corticoïdes, effets indésirables, prévention des effets indésirables.

A l'issue de ces séances, une évaluation devra être réalisée. Celle-ci doit se faire de manière mesurable lorsqu'elle le peut : par exemple pour le poids (diminution, augmentation, pas de modification). Pour d'autres objectifs, l'évaluation ne peut être mesurée, il convient de la réaliser à l'aide d'un questionnaire si besoin, comme celui proposé en annexe n°4.

10. Biais et limites de l'étude.

10.1. Principales limites.

La première limite concerne la sous-notification³⁵. En effet, le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des effets indésirables, et ne recherche pas l'exhaustivité de déclaration. Or il semblerait que seuls 5 à 10% des effets indésirables soient déclarés^{80,81}, dont préférentiellement des effets indésirables graves. Les effets indésirables non graves sont largement sous-notifiés, notamment ceux bien connus des médicaments, ceux dont l'imputabilité du médicament suspect serait incertaine, ainsi que ceux qui surviennent progressivement dans le temps ou dont la survenue est retardée par rapport à l'exposition au médicament. La sous-notification limite donc la sensibilité et la spécificité de la détection de signaux par la méthode cas/non-cas.

De plus, très souvent, la plupart des critères descriptifs ne sont pas mentionnés dans les déclarations de pharmacovigilance⁸², ici il s'agit surtout du poids avant et après la prise de poids mais aussi la taille qui est nécessaire pour le calcul de l'IMC. Dans certains cas, même le nombre de kg pris au cours de l'effet indésirable n'était pas mentionné. Cela limite donc l'impact de l'analyse descriptive. Il aurait été très intéressant de pouvoir s'intéresser au respect des posologies, ainsi qu'aux médicaments concomitants, mais cela a été impossible du fait du faible nombre de cas où ces informations étaient disponibles.

Ensuite, comme évoqué précédemment, le faible échantillonnage de notre étude constitue une autre limite. Enfin, cette étude n'est pas exhaustive en raison de l'apparition sur le marché de nouvelles thérapies depuis le début de l'étude. Il s'agit entre autres du Sarilumab (Kevzara®), et Guselkumab (Tremfya®).

10.2. Biais de la méthode cas/non-cas ou étude de disproportionnalité.

Plusieurs biais existent dans une méthode cas/non-cas :

- Biais de temporalité, ou de notoriété ou encore effet Weber :
 - o Ce biais est une variation du nombre de notifications dans le temps, s'expliquant par l'augmentation des déclarations d'effets indésirables après la commercialisation du médicament, ou encore après un changement de posologie, ou une nouvelle indication, inscrits au RCP. Cette période de forte déclaration se situe la plupart du temps dans les deux premières années de commercialisation du médicament⁸³.
 - o Dans notre étude, ce biais concerne deux molécules : Canakinumab et Tofacitinib, cependant, aucun cas de prise de poids ne leur a été imputé.
- Biais de sélection ou de confusion :
 - o Lors de l'analyse de disproportionnalité, les patients exposés au médicament d'intérêt peuvent avoir des composantes qui augmentent de façon significative le risque d'effet indésirable par rapport aux patients non exposés à ce médicament.

- Dans notre étude, il s'agit principalement des patients atteints de psoriasis. Le psoriasis étant un facteur de risque de prise de poids avéré, il se peut que ceci ait pu surestimer le signal pour Ustékinumab.
 - Afin de limiter les faux positifs, à savoir les signaux confondus avec la pathologie⁸⁴, il faudrait étudier le signal de prise de poids sous Ustékinumab prescrit dans une autre pathologie que le psoriasis. Dans notre étude, ceci n'était pas possible car Ustékinumab était prescrit exclusivement dans le psoriasis.
- Biais de compétition :
- Il survient lorsqu'un effet indésirable est fréquemment notifié avec d'autres médicaments que le médicament étudié⁸⁵. Cela peut alors entraîner une sous-estimation du ROR, donc potentiellement augmenter le nombre de signaux de disproportionnalité faux négatifs. Ce biais de compétition peut se traduire d'une autre manière : lorsque le médicament d'intérêt est pourvoyeur d'autres effets indésirables que celui étudié, et que ceux-ci ont fait l'objet de nombreuses déclarations de pharmacovigilance. La conséquence est la même, une sous-estimation du ROR, entraînant un manque de sensibilité du signal. La solution est de retirer de l'étude, les effets indésirables connus pour être fréquemment associés au médicament d'intérêt⁸⁶.
 - Ce biais implique que le risque de prise de poids sous Ustékinumab et sous Tocilizumab est peut-être sous-estimé.
 - Il s'agit d'un biais important de notre étude, en effet les prises de poids sont connues pour de nombreux médicaments, comme les corticoïdes, ou encore les antipsychotiques, les antidépresseurs... mais ce sont deux scandales sanitaires qui ont le plus impacté notre étude : Mirena® et Lévothyrox®. Afin de limiter ce biais, tous les cas de prise de poids sous Mirena® ou Lévothyrox® ont été retirés de l'étude.

Avec la présence de ces biais, il est donc important de réaliser des témoins positifs et négatifs de l'analyse cas/non-cas, afin de mesurer la disproportionnalité des médicaments connus pour entraîner la prise de poids (témoins positifs), et des médicaments n'ayant aucun lien avec la prise de poids (témoins négatifs). Dans notre étude, la méthode a été validée *via* ces témoins.

Conclusion

La sélection des cas de prises de poids sous thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires chroniques dans la BNPV, a permis de recruter 105 cas. L'analyse descriptive de ces cas a montré une prise de poids moyenne d'environ 11kg en un an de traitement. Celle-ci est plus élevée que celle retrouvée dans la littérature. Il a aussi été montré *via* notre étude et la littérature que la prise de poids est rapide, elle apparaît dans la première année, mais ne se stabilise pas et continue si le traitement n'est pas arrêté.

Notre étude a permis de montrer que les anti TNF- α sont plus pourvoyeurs de prise de poids que les autres thérapies ciblées utilisées. Le mécanisme physiopathologique de la prise de poids sous anti TNF- α est probablement multi-causal : diminution de la lipolyse, action sur la composition corporelle de diverses manières, augmentation de l'appétit, et rôle de la pathologie elle-même. Cependant, les anti TNF- α sont des molécules plus anciennes sur le marché que les anti-interleukines ou autres, ce qui peut expliquer un nombre de cas plus important.

Parmi les facteurs de risque, il semblerait que le surpoids/obésité et la iatrogénie augmenteraient le risque de prise de poids. Dans cette étude, la iatrogénie est surtout représentée par les corticoïdes et les antidépresseurs comme la Sertraline. Ces facteurs de risque restent minimisés par le manque d'information dans les déclarations de pharmacovigilance, mais sont retrouvés aussi dans la littérature. L'indication la plus représentée est le psoriasis, avec presque la moitié des cas, suivie par les maladies rhumatologiques puis digestives. La prise de poids semble plus importante chez les patients atteints de psoriasis, mais cette pathologie semble être elle-même un facteur de risque de prise de poids selon de nombreuses études. Au niveau de la prise en charge diététique et nutritionnelle, peu de données étaient exploitables. Il semblerait que le mode de vie impacterait peu sur la prise de poids, ce qui a été confirmé par la littérature.

Le sexe ratio est une donnée discordante entre la littérature et notre étude. En effet, une majorité de femmes, quelle que soit l'indication, présente des prises de poids dans notre étude. En revanche, dans la littérature, ce sont plutôt les hommes qui présentent une augmentation du poids sous thérapies ciblées.

L'originalité de cette étude réside dans la méthode cas/non-cas. En effet, celle-ci a montré qu'un traitement par Ustékinumab augmenterait le risque de prise de poids par rapport aux autres thérapies ciblées. Ce risque est également confirmé avec Tocilizumab lorsqu'il est comparé à l'ensemble des médicaments de la BNPV. Alors que les données bibliographiques ne vont pas dans ce sens pour Ustékinumab, il y a une cohérence avec les résultats de la méthode cas/non-cas pour Tocilizumab.

Une analyse statistique par la méthode cas/non-cas sur toutes ces thérapies ciblées permettrait d'avoir une information plus exhaustive sur ces prises de poids. Cela permettrait aussi d'avoir des réponses à apporter concernant les alternatives thérapeutiques.

Cette étude permet d'affirmer l'importance de la place du pharmacien dans la prise en charge de ces patients. Il a un rôle à jouer dans la prévention et l'accompagnement des prises de poids, mais aussi dans l'intégralité de la prise en charge, notamment *via* l'éducation thérapeutique.

Annexes

Annexe n°1 : Synopsis « Prise de poids sous thérapies ciblées utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques ».

TITRE	« Prise de poids sous thérapies ciblées utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques ».
CRPV CONCERNE	Angers.
BUT DU TRAVAIL	Thèse d'exercice et valorisation scientifique.
RESPONSABLES DE L'ETUDE	Charlotte Chevallier et Delphine Bourneau-Martin.
DATE DE LA REQUETE	Juillet 2018 (date précise à redéfinir en fonction des retours des CRPV).
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Code PT « Poids augmenté », « Surcharge pondérale », « Indice de Masse Corporelle augmenté », « Obésité », « Poids ».
MEDICAMENTS, CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S) CIBLE(S)	Médicaments codés en suspects et interaction. <ul style="list-style-type: none"> - Anti TNF-α : Infliximab, Adalimumab, Étanercept, Golimumab, Certolizumab pégol. - Anti-interleukines : Canakinumab, Tocilizumab, Ustékinumab, Sécukinumab, Anakinra, Brodalumab, Ixékizumab. - Autres thérapies ciblées : Abatacept, Rituximab, Védolizumab, Tofacitinib, Apremilast, Efalizumab.
JUSTIFICATION/CONTEXTE	Dans une étude précédente réalisée dans le cadre d'une thèse (cf. Synopsis « Effets indésirables du Remicade® Infliximab motivant l'arrêt du traitement : notification spontanée versus recueil exhaustif » envoyé le 20/06/2016), a été mis en évidence des prises de poids sous Infliximab (Remicade®). Cet effet est bien décrit dans la littérature ⁽¹⁻¹⁷⁾ mais non mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Remicade® mais aussi des autres molécules (excepté pour Oencia®, Xeljanz® et Roactemra®). Se pose alors la question des prises de poids sous les autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques. En effet, très peu de cas sont retrouvés dans la littérature ^(6,7,17) .
DESIGN/METHODOLOGIE/ SCHEMA DE L'ETUDE	Requête dans la BNPV depuis la date de commercialisation des médicaments jusqu'en juillet 2018 (date précise à redéfinir en fonction des retours des CRPV). Méthode cas/non cas sur les thérapies ciblées les plus impliquées hors anti TNF- α .
OBJECTIF PRINCIPAL	Décrire les prises de poids et identifier les facteurs de risque selon les caractéristiques des patients et les indications. Évaluer le risque de prise de poids pour les thérapies ciblées autres que les anti TNF- α par une méthode cas/non cas.
CHAMPS INVESTIGUES	Effet indésirable : "poids augmenté" et description de l'effet par l'Indice de Masse Corporelle et la quantification de la prise de poids. Médicaments suspects et interaction : dates de début et de fin de traitement (médicament suivant si présent), indication, posologie, médicament(s) concomitant(s), imputabilité. Patient : âge, sexe, taille, poids, IMC, antécédents, facteurs de risque (alcoolisme/tabagisme sévère, iatrogénie, diabète, désordre du bilan lipidique, maigreur, obésité/surcharge pondérale/surpoids, syndrome métabolique).
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Prise de poids sous thérapie ciblée prescrite dans les maladies inflammatoires chroniques.
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Médicaments en Autorisation Temporaire d'Utilisation, en Essais Cliniques.
RETOMBEES ATTENDUES	Publication sous forme d'une thèse d'article et communication au congrès SFPT.

Références bibliographiques:

1. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. mars 2008;22(3):341-4.
2. Dig Dis Sci. nov 2017;62(11):3110-6.
3. Ann Rheum Dis. août 2005;64(8):1137-40.
4. J Eur Acad Dermatol Venereol. févr 2013;27(2):e186-190.
5. J Rheumatol. janv 2014;41(1):113-8.
6. Curr Med Res Opin. sept 2009;25(9):2311-6.
7. Pharmacol Res. avr 2008;57(4):290-5.
8. Ann N Y Acad Sci. juin 2006;1069:414-9.
9. J Eur Acad Dermatol Venereol. févr 2014;28(2):151-9.
10. Ann Rheum Dis. août 2010;69(8):1571.
11. J Clin Endocrinol Metab. juin 2005;90(6):3510-6.
12. Arthritis Res Ther. 2010;12(5):R197.
13. Int J Immunopathol Pharmacol. mars 2009;22(1):219-25.
14. Clin Rheumatol. mars 2012;31(3):455-61.
15. Dermatol Ther. août 2011;24(4):446-51.
16. J Rheumatol. mai 2008;35(5):855-61.
17. Australas J Dermatol. nov 2013;54(4):259-63.

Éducation thérapeutique à l'officine : prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques traités par thérapies ciblées.

Guide d'entretien du diagnostic éducatif.

Nom du patient :	Date de naissance :
Médecin traitant :	Médecin spécialiste :
Date du diagnostic éducatif :	Réalisé par :

1) **Prise de contact.**

- Profession :
- Loisirs/activités :
- Histoire du patient :

2) **Évaluation des connaissances.**

- Historique des traitements avec les dates d'instauration si possible :

- Traitement actuel :

- Autres médicaments pris :

- Compléments alimentaires, produits naturels ou autres pris en plus du traitement :

- Le patient a-t-il déjà suivi un programme d'éducation thérapeutique ?
- Si oui, sur quels objectifs avaient été réalisées les séances ?

3) **Évaluation de l'observance.**

Vous arrive-t-il d'oublier votre médicament ?

Non	Moins d'une fois par mois	Plus d'une fois par mois
<i>Vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression qu'il vous fait plus de mal que de bien ?</i>		
Non	Moins d'une fois par mois	Plus d'une fois par mois

4) **Évaluation de l'état général.**

Effets indésirables éventuels : description.

Solution(s) trouvée(s) par le patient.

Effets indésirables éventuels : description.	Solution(s) trouvée(s) par le patient.

5) **Hygiène et diététique.**

- Ressenti du patient sur son poids, sa silhouette :

- Activité(s) physique(s) faite(s) à l'heure actuelle :

- Quelle(s) activité(s) le patient se sent capable de faire ?

- A-t-il besoin d'aide ou de conseils pour les réaliser ?

- Habitudes alimentaires :

- A-t-il besoin d'aide ou de conseils concernant l'alimentation ?

6) **Formulation des objectifs éducatifs.**

- Problèmes ou difficultés identifiés :

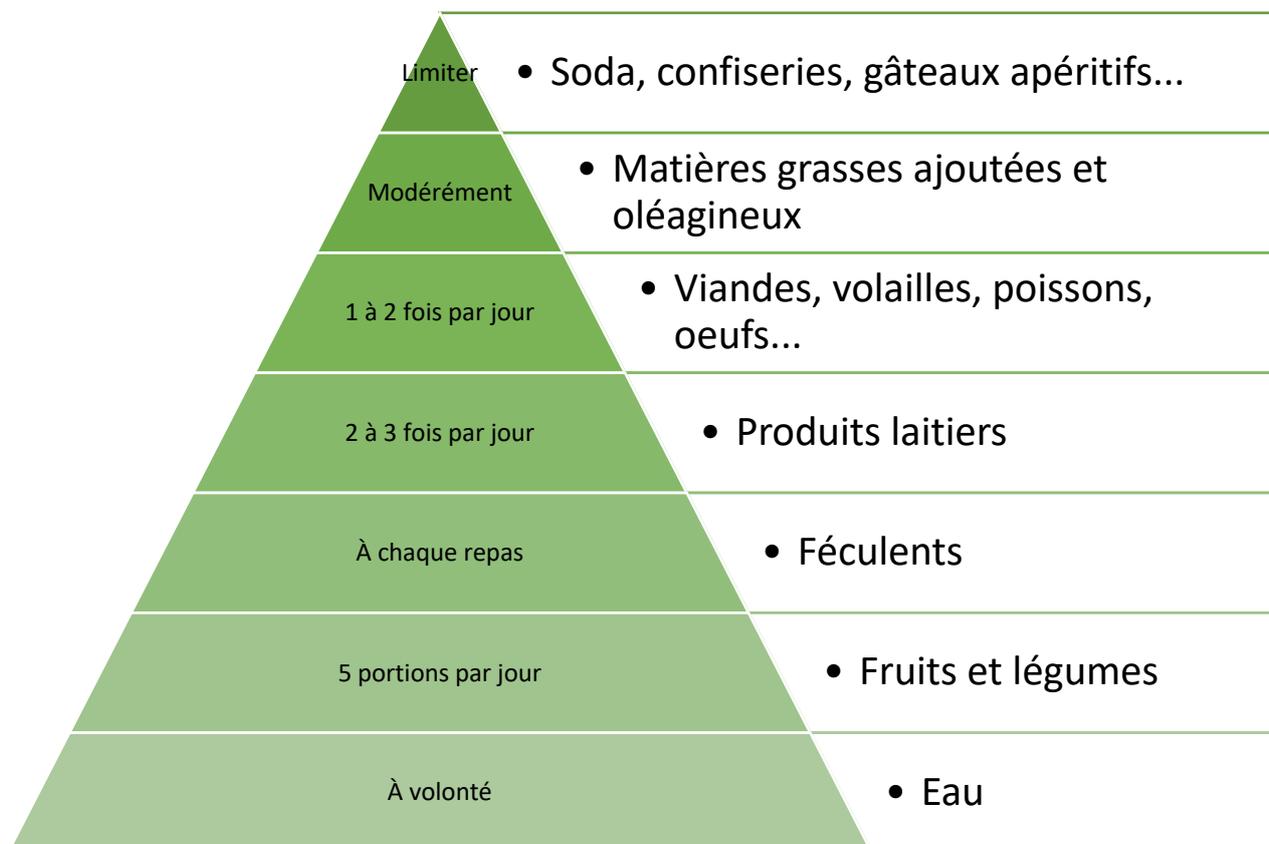
- Objectif(s) éducatif(s) exprimés par le patient :
 - o Facteurs aidants :
 - o Facteurs limitants :

- Objectif(s) éducatif(s) exprimés par le pharmacien :
 - o Facteurs aidants :
 - o Facteurs limitants :

- Objectif(s) éducatif(s) retenu(s) pour les séances éducatives :

Annexe n°3 : Exemple d'outil pour la séance éducative sur les règles hygiéno-diététiques.

Utilisation de l'outil : le patient doit replacer les types d'aliments sur la bonne position de la pyramide, avec l'aide du pharmacien si besoin.



Annexe n°4 : Évaluation des séances éducatives.

Items	Évaluation par le patient de 0 à 3			
	0	1	2	3
Accueil agréable				
Les différents thèmes abordés ont été clairs				
Je me suis senti(e) écouté(e)				
J'ai pu m'exprimer facilement				
Mes interrogations ont été entendues				
Les réponses apportées étaient adaptées				
Cette séance m'a été utile				

Bibliographie

- 1) Raimbault, Charlotte. Étude des effets indésirables du Rémicade® à partir de la base nationale de pharmacovigilance de janvier 2006 à décembre 2014. 12/04/17. 107p. Thèse de doctorat : pharmacie. Université d'Angers. Faculté de pharmacie d'Angers.
- 2) Base de données publique des médicaments. "Base de données publique des médicaments". (En ligne). Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> . Consulté le 01/11/18.
- 3) Vidal Recos, "Vidal Recos". (En ligne). Disponible sur : <https://www.vidal.fr/recommandations/>. Consulté le 01/11/18.
- 4) Dermato-Info.fr. « Le Psoriasis ». (En ligne) Disponible sur : http://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis. Consulté le 4/04/2019.
- 5) France Psoriasis. « Comprendre le psoriasis ». (En ligne) Disponible sur : <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/> . Consulté le 4/04/2019.
- 6) Fondation Arthritis. « L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) ». (En ligne) Disponible sur : <http://www.fondation-arthritis.org/les-rhumatismes/pathologies-rares/arthrite-juvenile-idiopathique-aji/> . Consulté le 4/04/2019.
- 7) Orphanet. « Arthrite juvénile idiopathique ». (En ligne) Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/ArthriteJuvenileIdiopathique_FR_fr_HAN_ORPHA92.pdf . Consulté le 4/04/2019.
- 8) HAS. « Arthrite juvénile idiopathique ». (En ligne) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194987/fr/arthrite-juvenile-idiopathique#toc . Consulté le 4/04/2019.
- 9) Société Française de Rhumatologie. « Dossier Spondylarthrite ankylosante ». (En ligne) Disponible sur : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0E-dossier-spondylarthrite/A2_premiere_lesion.asp . Consulté le 4/04/2019.
- 10) Inserm. « Comprendre la polyarthrite rhumatoïde ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide> . Consulté le 4/04/2019.
- 11) HAS. « Maladie de Crohn ». (En ligne) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf . Consulté le 5/04/2019.
- 12) Maladie de Crohn. « Maladie de Crohn ». (En ligne) Disponible sur : <http://maladiedecrohn.eu> . Consulté le 5/04/2019.
- 13) HAS. « Rectocolite hémorragique ». (En ligne) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf . Consulté le 5/04/2019.
- 14) Société Nationale Française de Colo-Proctologie. « La rectocolite hémorragique ». Disponible sur : <https://www.snfcp.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-rch/la-rectocolite-hemorragique/> . Consulté le 5/04/2019.
- 15) Pharmacorama. « TNF, Tumor necrosis factor ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/tnf-tumor-necrosis-factor/> . Consulté le 7/04/2019.

- 16) Pharmacorama. « Utilisation thérapeutique des anticorps ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/immunoglobulines-anticorps/utilisation-therapeutique-anticorps/> . Consulté le 7/04/2019.
- 17) Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, Goupille P, Watier H. [Monoclonals antibodies: a recent and major therapeutic advance]. Therapie. 2009 Feb;64(1):1-7.
- 18) Innate Pharma. « Une technologie de référence : les anticorps monoclonaux ». (En ligne) Disponible sur : <http://www.innate-pharma.com/fr/portefeuille/technologie-reference-anticorps-monoclonaux> . Consulté le 13/04/2019.
- 19) Rodgers KR, Chou RC. Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: Historical perspectives and future directions. Biotechnol Adv. 2016 01;34(6):1149-58.
- 20) Collège national de Pharmacologie médicale. « Anti-TNF-alpha ». (En ligne) Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha> . Consulté le 13/04/2019.
- 21) Pharmacorama. « Cytokines ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/> Consulté le 17/04/2019.
- 22) Pharmacorama. « Abatacept, Oencia*, dans la polyarthrite rhumatoïde ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/2007/11/abatacept-orencia-polyarthrite-rhumatoide/> . Consulté le 17/04/2019.
- 23) Pharmacorama. « Inhibiteurs de protéines kinases ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/inhibiteurs-proteines-kinases/> . Consulté le 24/04/2019.
- 24) Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongsersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease. New England Journal of Medicine. 19 mars 2015;372(12):1104-13.
- 25) Pharmacorama. « Efalizumab, Raptiva* et psoriasis ». (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/2005/09/efalizumab-raptiva-psoriasis/> . Consulté le 24/04/2019.
- 26) eVIDAL. « eVIDAL ». (En ligne) Disponible sur : <https://evidal-vidal-fr.buadistant.univ-angers.fr> . Consulté le 24/04/2019.
- 27) Bonhomme, Pauline. Prise de poids iatrogène et gestion à l'officine. 22/03/13. 150p. Thèse de doctorat : pharmacie. Université Joseph Fourier. Faculté de pharmacie de Grenoble.
- 28) IMC.fr. "Calcul de l'Indice de Masse Corporelle". (En ligne). Disponible sur <https://www.imc.fr/calcul> . Consulté le 01/11/18.
- 29) Journal Officiel de la République Française, Article R5121-150.
- 30) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Organisation de la pharmacovigilance nationale ». (En ligne) Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0) . Consulté le 26/04/2019.
- 31) Journal Officiel de l'Union Européenne, Règlement n°1235/2010.
- 32) EMA. " Good Pharmacovigilance Practices". (En ligne) Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> . Consulté le 1/05/2019.

- 33) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Pharmacovigilance ». (En ligne) Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance> . Consulté le 26/04/2019.
- 34) Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie*. 1985 Apr;40(2):111-8.
- 35) Faillie J-L. Les études cas-non cas: principe, méthodes, biais et interprétations. *Thérapie*. 2018 May;73(3):247-55.
- 36) Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daïen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Apr;35(2):337-43.
- 37) Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol*. nov 2013;54(4):259-63.
- 38) Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res*. avr 2008;57(4):290-5.
- 39) Forien M, Mahé E, Sin C, Marchal A, Sigal M-L. Variation pondérale chez les patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2012 Dec;139(12):B164.
- 40) Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. mars 2008;22(3):341-4.
- 41) Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. mars 2009;22(1):219-25.
- 42) Takamura S, Takahashi A, Inoue Y, Teraki Y. Effects of tumor necrosis factor- α , interleukin-23 and interleukin-17A inhibitors on bodyweight and body mass index in patients with psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Sep;45(9):1130-4.
- 43) Brown RA, Spina D, Butt S, Summers GD. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. mars 2012;31(3):455-61.
- 44) Alcorn N, Tierney A, Wu O, Gilmour H, Madhok R. Impact of anti-tumour necrosis factor therapy on the weight of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. août 2010;69(8):1571.
- 45) Engvall I-L, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R197.
- 46) Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Buggiani G, Troiano M, Zanieri F, et al. Comparison of body weight and clinical-parameter changes following the treatment of plaque psoriasis with biological therapies. *Curr Med Res Opin*. sept 2009;25(9):2311-6. (Abstract only)
- 47) Florin V, Cottencin AC, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Body weight increment in patients treated with infliximab for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2013;27(2):e186-190.
- 48) Mahé E, Reguiat Z, Barthelemy H, Quiles-Tsimaratos N, Chaby G, Girard C, et al. Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2014;28(2):151-9.

- 49) Renzo LDI, Saraceno R, Schipani C, Rizzo M, Bianchi A, Noce A, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- α treatment. *Dermatol Ther.* août 2011;24(4):446-51.
- 50) Haas L, Chevalier R, Major BT, Enders F, Kumar S, Tung J. Biologic Agents Are Associated with Excessive Weight Gain in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* nov 2017;62(11):3110-6.
- 51) Franchimont D, Roland S, Gustot T, Quertinmont E, Toubouti Y, Gervy M-C, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2005;90(6):3510-6.
- 52) Briot K, Garnerio P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} treatment. *Ann Rheum Dis.* août 2005;64(8):1137-40.
- 53) Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* mai 2008;35(5):855-61.
- 54) Stamp L, Cross N, O'Donnell J. Weight gain with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Intern Med J.* 2005 Apr;35(4):267.
- 55) Li Y-P, Lecker SH, Chen Y, Waddell ID, Goldberg AL, Reid MB. TNF-alpha increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k. *FASEB J.* 2003 Jun;17(9):1048-57.
- 56) Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug;60(3):349-56.
- 57) Serio B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2006;1069:414-9.
- 58) Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 30;114(23-24):1004-7.
- 59) Kalkan Ç, Karakaya F, Törüner M, Çetinkaya H, Soykan I. Anti-TNF- α agents and serum lipids in inflammatory bowel diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Sep;40(4):e46-47.
- 60) Sappati Biyyani RSR, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Lipidology.* 2010 Nov;4(6):478-82.
- 61) Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012 Dec 3;2:e54.
- 62) Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2006;64(4):355-65.
- 63) Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* févr 2004;30(1):13-9.
- 64) Pharmacorama. " Glucocorticoïdes - Effets ". (En ligne) Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/crh-acth-corticoïdes/gluocorticoïdes-effets/> . Consulté le 05/05/2019.
- 65) Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 13 mai 2006;367(9522):1605-17.
- 66) Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 11:37-41.

- 67) Pharmacorama. " Sérotonine ". (En ligne) Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-serotonergique/serotonine/> . Consulté le 05/05/2019.
- 68) Shi Z, Atlantis E, Taylor AW, Gill TK, Price K, Appleton S, et al. SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study. *BMJ Open*. 11 août 2017;7(8):e016224.
- 69) Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Hoogendijk WJG. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol*. nov 2013;23(11):1443-51.
- 70) Richard A, Rohrmann S, Lohse T, Eichholzer M. Is body weight dissatisfaction a predictor of depression independent of body mass index, sex and age? Results of a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016 24;16(1):863.
- 71) McCulley CB, Barton JL, Cannon GW, Sauer BC, Teng CC, George MD, et al. Body mass index and persistence of conventional DMARDs and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov 7;
- 72) Galluzzo M, D'Adamio S, Pastorino R, Andreoli A, Servoli S, Bianchi L, et al. Effect of anti IL-12/23 on body composition: results of bioelectrical impedance analysis in Caucasian psoriatic patients. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):229-35.
- 73) Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Aug;8(4):639-46.
- 74) Elsevier Masson SAS. "L'interleukine 12". (En ligne). Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144067> . Consulté le 27/03/19.
- 75) Caloone F, Levavasseur M, Azib S, Duvinage S, Lannoy D, Staumont D. La place du pharmacien dans un programme d'éducation thérapeutique pour les patients adultes atteints de psoriasis dans un CHU. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2017;144(12):S213-4.
- 76) CHU Hôpitaux de Bordeaux. « Éducation thérapeutique destinée aux patients atteints de psoriasis ». (En ligne). Disponible sur : <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Education-therapeutique/Programmes-d-education-therapeutique/Education-therapeutique-destinee-aux-patients-atteints-de-psoriasis/> . Consulté le 26/05/2019.
- 77) Centre hospitalier universitaire de Nantes. « Vitamin, le programme d'éducation thérapeutique MICI ». (En ligne). Disponible sur : <https://www.chu-nantes.fr/vitamin-le-programme-d-education-therapeutique-mici--82038.kjsp> . Consulté le 26/05/2019.
- 78) Hôpitaux universitaires Paris-Sud. « PEPS éducation thérapeutique pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ». (En ligne). Disponible sur : <https://rhumatologie-paris-sud.com/education-therapeutique/programme-PR/programme-PR.html> . Consulté le 26/05/2019.
- 79) Ross J, Allenet B, Gaudin P, Juvin R, Calop J. Éducation thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : description du programme MédiPR. *Journal de pharmacie clinique*. 2005 ;24(4) :217-223.
- 80) Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
- 81) Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1588.

- 82) Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. *vigiGrade*: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):65–77.
- 83) Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* 2004 Jun;24(6):743–9.
- 84) Grundmark B, Holmberg L, Garmo H, Zethelius B. Reducing the noise in signal detection of adverse drug reactions by standardizing the background: a pilot study on analyses of proportional reporting ratios-by-therapeutic area. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 May;70(5):627–35.
- 85) Pariente A, Didailler M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1166–71.
- 86) Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. *Drug Saf.* 2013 Jul;36(7):565–72.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction	2
Généralités	3
1. Les maladies inflammatoires chroniques	3
1.1. Dermatologie : psoriasis.....	3
1.2. Rhumatologie.....	3
1.2.1. Arthrite juvénile idiopathique.....	3
1.2.2. Spondylarthrite.....	4
1.2.3. Polyarthrite rhumatoïde.....	5
1.3. Entérologie.....	5
1.3.1. Maladie de Crohn.....	5
1.3.2. Rectocolite hémorragique.....	6
2. Les thérapies ciblées	7
2.1. Mécanismes d'action.....	7
2.1.1. Les anti TNF- α	7
2.1.2. Les anti-interleukines ²¹	9
2.1.3. Autres mécanismes d'action.....	10
2.1.4. Récapitulatif.....	12
2.2. Les principaux effets indésirables.....	13
3. Prise de poids	14
3.1. Facteurs de risque.....	14
3.2. Détermination de l'IMC.....	14
4. Fonctionnement de la pharmacovigilance	14
4.1. Définition.....	14
4.2. Organisation.....	15
4.3. Les notifications.....	16
Matériel et Méthodes	17
1. Requête dans la BNPV	17
1.1. Critères d'inclusion.....	17
1.2. Critères d'exclusion.....	17
2. Étude descriptive	17
2.1. Médicament(s) suspect(s).....	18
2.2. Imputabilité.....	18
2.3. Effet(s) indésirable(s).....	20

3. Analyse statistique.	20
3.1. Choix des thérapies ciblées.	20
3.2. Méthode cas/non-cas.	20
3.2.1. Design.	20
3.2.2. Détermination du ROR.	21
3.2.3. Détermination de l'intervalle de confiance.	21
3.2.4. Interprétation du ROR.	22
3.2.5. Validation de la méthode.	22
Résultats	23
1. Résultats généraux.	23
1.1. Nombre de cas.	23
1.2. Médicaments co-suspects.	24
1.3. Indications.	24
1.4. Effets indésirables co-rapportés.	26
2. Étude descriptive.	26
2.1. Analyse des prises de poids.	26
2.2. Sexe ratio en fonction des indications.	29
2.3. Durée de traitement.	29
2.4. Analyse de l'évolution des prises de poids.	31
2.4.1. Prise de poids non rétablie (n = 57).	31
2.4.2. Prise de poids rétablie (n = 22).	31
2.4.3. Évolution de la prise de poids inconnue (n = 22).	31
2.5. Prise en charge diététique.	32
3. Méthode cas/non-cas.	32
3.1. Témoins.	32
3.2. Ustékinumab.	32
3.2.1. Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.	32
3.2.2. Ustékinumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.	32
3.3. Tocilizumab.	32
3.3.1. Tocilizumab par rapport aux autres thérapies ciblées des maladies inflammatoires chroniques.	32
3.3.2. Tocilizumab par rapport à tous les autres médicaments de la BNPV.	33
Discussion	34
1. Résumé des principaux résultats.	34
2. Les anti TNF-α seraient plus pourvoyeurs de prise de poids que les anti-interleukines.	35
2.1. État de l'art.	35
2.2. Un mécanisme physiopathologique mal connu.	38

3. Une prise de poids de 10kg en un an sous thérapies ciblées.	39
4. Des prises de poids davantage observées chez la femme et/ou dans le psoriasis.	39
4.1. Les femmes plus représentées dans la prise de poids.	39
4.2. Le psoriasis : un facteur de risque de prise de poids ?.....	39
5. La prise de poids plus fréquente chez les patients ayant au moins un facteur de risque ?.....	40
6. Les effets indésirables co-rapportés : cause ou conséquence de la prise de poids ?.....	41
7. Une évaluation diététique et nutritionnelle non concluante.	41
8. Ustékinumab plus impliqué dans les prises de poids.	42
8.1. Une preuve statistique de l'augmentation du risque de prise de poids.	42
8.2. Une donnée contradictoire avec la littérature.....	42
8.3. Par quel mécanisme physiopathologique ?	42
9. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires chroniques.	43
10. Biais et limites de l'étude.	45
10.1. Principales limites.	45
10.2. Biais de la méthode cas/non-cas ou étude de disproportionnalité.	45
<i>Conclusion</i>	47
<i>Annexes</i>.....	48
<i>Bibliographie</i>.....	53
<i>Table des illustrations</i>.....	62
<i>Table des tableaux</i>	63

Table des illustrations

Figure 1 : <i>Structure d'un anticorps monoclonal</i> ¹⁸	7
Figure 2 : <i>Nomenclature des anticorps monoclonaux</i> ¹⁷	8
Figure 3 : <i>Structure de l'anti TNF-α Étanercept</i> ²⁰	9

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif du mécanisme d'action des thérapies ciblées.	12
Tableau 2 : Interprétation de l'IMC.....	14
Tableau 3 : Table de décision combinant les critères chronologiques (C).....	19
Tableau 4 : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).....	19
Tableau 5 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).	20
Tableau 6 : Tableau de contingence de la méthode cas/non-cas.	21
Tableau 7 : Nombre de cas de pharmacovigilance retenus par molécule.	23
Tableau 8 : Indication et effectif des thérapies ciblées des cas de l'étude.....	25
Tableau 9 : Prise de poids en fonction des différents critères de description.	26
Tableau 10 : Sexe ratio en fonction des indications.	29
Tableau 11 : Durées de traitement en fonction des médicaments et des indications.	30
Tableau 12 : Prises de poids sous anti TNF- α , revue de la littérature.....	35
Tableau 13 : Simulation de programme d'éducation thérapeutique.	44

Prise de poids sous thérapies ciblées utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques.

RÉSUMÉ

Les prises de poids sous anti TNF- α sont bien connues des cliniciens et largement décrites dans la littérature. Cependant, elles ne sont mentionnées que dans les RCP d'Abatacept, Tocilizumab et Tofacitinib. Le but de cette étude est d'analyser les prises de poids sous thérapies ciblées (anti TNF- α , anti-interleukines et autres) dans les maladies inflammatoires chroniques, ainsi que de réaliser une étude statistique sur les thérapies les plus impliquées dans les prises de poids hors anti TNF- α .

Cette étude se base sur l'analyse descriptive des cas de pharmacovigilance retrouvés dans la BNPV, et sur l'analyse statistique à partir de la méthode cas/non-cas sur les thérapies les plus impliquées hors anti TNF- α .

Cent cinq cas de prise de poids ont été retenus pour l'étude, avec une moyenne de prise de poids de 10,9kg. Parmi ces patients, plus de 70% sont des femmes, avec une moyenne d'âge de 48ans. Les molécules les plus impliquées dans les prises de poids sont Infliximab, Adalimumab, Étanercept, Tocilizumab et Ustékinumab, soit 3 anti TNF- α et deux anti-interleukines. La méthode cas/non-cas a démontré un risque significatif 6,55 fois plus élevé de prise de poids sous Ustékinumab par rapport aux autres thérapies ciblées (Ic [4 – 10,74]) et 11,19 fois plus élevé par rapport à tous les autres médicaments (Ic [7,15 – 17,51]). Un traitement par Tocilizumab augmente le risque de prise de poids par rapport aux autres thérapies ciblées de façon non significative (ROR : 1,73 ; Ic [1 – 3]), mais l'augmente significativement par rapport aux autres médicaments (ROR : 3,3 ; Ic [1,98 – 5,50]).

En accord avec la littérature, cette étude montre que les anti TNF- α sont plus pourvoyeurs de prise de poids que les autres thérapies ciblées. Le mécanisme de cette prise de poids reste mal connu, mais il semblerait être multi-causal. Cette prise de poids, d'en moyenne 10kg, semble apparaître rapidement dans la première année de traitement et se poursuivrait sans arrêt du traitement. La iatrogénie semble être un facteur de risque important pour cet effet indésirable, notamment les corticoïdes. Contrairement aux données de la littérature, dans notre étude les femmes sont plus représentées dans les prises de poids que les hommes. L'élément nouveau apporté dans cette étude est le fait que les prises de poids sont davantage décrites avec l'Ustékinumab, ce qui n'est pas le cas dans la littérature. En revanche, les prises de poids sous Tocilizumab sont décrites dans plusieurs publications.

Le pharmacien d'officine peut maintenant davantage s'impliquer dans la prise en charge de ces patients. Un programme d'éducation thérapeutique à l'officine sur ces traitements, avec un focus sur la prise de poids, serait un outil idéal au pharmacien afin d'aider au mieux ces patients.

Mots-clés : prise de poids, thérapies ciblées, anti TNF- α , anti-interleukines, maladies inflammatoires chroniques, méthode cas/non-cas, pharmacovigilance

Weight gain induced by targeted therapies used in chronic inflammatory diseases.

ABSTRACT

Weight gain induced by TNF- α inhibitors are well known by clinicians, and often describes in the literature. However, they are mentioned in only 3 monographies: Abatacept, Tocilizumab and Tofacitinib. The purpose of this study is to analyze weight gain under targeted therapies in chronic inflammatory diseases; and to achieve a statistic study on therapies the most implicated in weight gain except TNF- α inhibitors.

This study is based on pharmacovigilance cases analysis. These cases are from the National Base of Pharmacovigilance. The statistic study is a disproportionality analysis.

Five hundred cases have been founded, with a weight gain average of 10,9kg. More of 70% of the patient are women, with an age average of 48 years old. The most implicated therapies are Infliximab, Adalimumab Etanercept, Tocilizumab and Ustekinumab: 3 TNF- α inhibitors and 2 antiinterleukins. A significative increased risk of 6,55 times of weight gain with Ustekinumab *versus* the other therapies (Ic [4 – 10,74]), and of 11,19 times *versus* all other medications (Ic [7,15 – 17,51]), are highlighted by the disproportionality analysis. This analysis showed that Tocilizumab increase the weight gain risk *versus* the other targeted therapies although not significantly (ROR : 1,73 ; Ic [1 – 3]), but increase it *versus* all other medication (ROR : 3,3 ; Ic [1,98 – 5,50]).

This work has demonstrated that TNF- α inhibitors are more responsible of weight gain as other targeted therapies, in accordance with the literature. The mechanism of this weight gain is not well understood, but it would certainly be multi-causal. This weight gain, with an average of 10kg, seems to appear quickly in the first year of treatment and should continue if the treatment is not stopped. Iatrogenia, with especially corticosteroids, is the first risk factor of weight gain. Instead of literature, women are most represented that men in our study. The new element given by this study is the fact that weight gain is more described with Ustekinumab; this is not the case in the literature. However, weight gain caused by Tocilizumab is described in many studies.

The pharmacist can be more implicated in the care of those patients. A therapeutic education program at the pharmacy based on targeted therapies, with a focus on weight gain, should be an ideal tool to the pharmacist in order to help patients at best.

keywords : body weight, anti-tumour necrosis factor therapy, biological therapies, chronic inflammatory diseases, reporting odds ratio, pharmacovigilance.