

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 31

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Simon LEHUE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04 juin 2025

**Complexité des anticorps monoclonaux et de
l'adoption des biosimilaires par les pharmacies de ville**

JURY

Président et directeur :

- **Dr AUBREY Nicolas** - Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours

Membres :

- **Dr COMET Marie-Anne** - Pharmacien d'officine, Paris
- **Dr PIRON Pierre-Olivier** - Pharmacien titulaire d'officine, Monnaie

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 4 juin 2025

L'étudiant

Simon LEHUE

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

À tous ceux qui m'ont permis de mener à bien ces études et cette thèse, merci.

À Monsieur Aubrey, directeur de cette thèse, pour votre disponibilité, la précision de vos conseils lorsque l'indécision me guettait et l'attention constante portée à l'avancement de mes travaux.

À PO, pour ton accompagnement fidèle tout au long de mon cursus ; l'équipe officinale de Monnaie, qui m'a offert le droit d'expérimenter, de me tromper puis de rectifier, forgeant ainsi mes premiers réflexes professionnels. Malgré mon tropisme initial pour l'industrie, les bons souvenirs des stages et étés passés au 3 place Jean-Baptiste Moreau ont pesé dans mon virage vers l'officine.

À Marie-Anne, pour ton aide sur cette thèse, ta bienveillance quotidienne et les rires qui font passer les journées (sous la caution scientifique du Dr Marmottin) en un rien de temps. À l'équipe de la Grande Pharmacie Daguerre, auprès de laquelle j'exerce aujourd'hui avec plaisir, m'offrant un cadre exigeant et stimulant qui nourrit chaque jour ma pratique et conforte mon choix de métier.

À Maman et Riri pour leur soutien inconditionnel, même dans les moments les plus rudes ; merci d'avoir semé en moi, au fil de vos récits de soins, le goût du domaine merveilleux de la santé où je peux aujourd'hui m'épanouir pleinement.

À Papa, pour ta confiance calme et tes conseils pragmatiques, moteur de ma progression. Une pensée également pour Barbara.

À mes frères Mimi et Pierrot pour leurs encouragements parfois ironiques, toujours stimulants.

À Papou et Mouti, piliers de ma persévérance.

À mon grand-père homonyme, Simon Lehue, qui, depuis toujours, m'a transmis le goût de la connaissance.

À toute ma famille, des Porhel à celles et ceux que je retrouve à Mouliherne ainsi qu'à Toulouse : votre sollicitude, votre chaleur et votre générosité ont offert de salutaires parenthèses durant mes études.

Enfin, mes amis, par ordre de rencontre : Barbouche, Goncal, Julia, Coralie, Titi, Bathier, Pauline et tous les autres compagnons de route, de la BU aux TP, des amphis aux partiels, puis des soirées jusqu'aux mythiques RP. Vos présences successives ont fait passer ces longues études à une vitesse folle. J'en garde une joyeuse nostalgie et compte ressasser avec vous ces histoires de fac toutes plus hilarantes les unes que les autres, le long d'une amitié qui n'en est qu'à son commencement.

*We choose to go to the moon.
We choose to go to the moon in this decade and do the other things,
not because they are easy, but because they are hard,
because that goal will serve to organize and measure the best of our
energies and skills,
because that challenge is one that we are willing to accept,
one we are unwilling to postpone,
and one which we intend to win, and the others, too.*

John F. Kennedy, 1962

Table des matières

Partie 1 : Biomédicaments et Biosimilaires 1

I. Définitions et Cadre Réglementaire..... 1

A	Définition des biomédicaments	1
1.	Médicament	1
2.	Biomédicaments.....	1
B	Types de biomédicaments	2
1.	Vaccins.....	2
2.	Protéines recombinantes	2
3.	Protéines de fusion.....	2
4.	Anticorps monoclonaux.....	3
5.	Produits dérivés du sang	3
6.	Thérapies tissulaires, cellulaires et géniques	4
7.	Autres types de biomédicaments.....	4
C	Définition des biosimilaires	4
1.	Biosimilaires	4
2.	Cadre Réglementaire en Europe et en France.....	4
3.	Notions à ne pas confondre	5

II. Complexité biologique et technique des Ac monoclonaux..... 6

A	Structure et classification des anticorps	6
1.	Structure.....	6
2.	Régions	8
3.	Domaines.....	8
4.	Modifications post-traductionnelles (MPT).....	8
5.	Mécanismes d'action physiologique et anticorps monoclonaux	9
B	Détails des Ac monoclonaux	9
1.	Historique des Ac monoclonaux.....	9
2.	Premiers anticorps monoclonaux.....	10
3.	Nouvelles classes d'anticorps	11
C	Production : de la cellule unique au lot industriel	12
1.	Sélection du clone d'expression	13
2.	Upstream Process.....	14
3.	Downstream Process.....	15
D	Immunogénicité	16
1.	Host Cell Proteins (HCP)	16
2.	Anti-Drug Antibodies (ADAb).....	17

Partie 2 : Biosimilaires à l'officine 20

I. Contexte et enjeux des biomédicaments..... 20

A	Historique et évolution	20
1.	Les biomédicaments et biosimilaires en officine.....	20
2.	Perspectives d'évolution	21
B	Enjeux économiques des biomédicaments et biosimilaires.....	21
1.	Poids économique des biomédicaments.....	21
2.	Économie potentielle des biosimilaires.....	22
3.	Conséquences d'une adoption insuffisante	24

II. Adoption des biosimilaires..... 25

A	Switch versus biosubstitution	25
1.	Switch	26
2.	Biosubstitution	26
B	Autorités de santé mondiales, Européennes et nationales	27
1.	Position de l'EMA et de l'OMS.....	27

2.	Politiques nationales volontaristes	28
3.	Politiques nationales plus prudentes	29
4.	Synthèse	29
C	Expérimentation française sur le filgrastim et le pegfilgrastim.....	29
1.	Mise en place de l'expérimentation	29
2.	Premiers résultats de l'expérimentation.....	31
3.	Vers une extension automatique	32
D	Effet nocebo	32
1.	Définition et mécanismes sous-jacents	32
2.	Impact sur l'adoption des biosimilaires.....	33
3.	Stratégies pour limiter l'impact du nocebo	34
III.	Conclusion critique	37
Annexes		39
Bibliographie		44

Liste des abréviations, figures et tableaux

Liste des figures

Figure 1 : Différence de tailles des molécules d'aspirine, d'insuline, d'hGH et d'IgG1.....	1
Figure 2 : Comparaison des exigences de l'EMA pour le développement des biosimilaires, génériques et produits originaux.....	5
Figure 3 : Structure d'une immunoglobuline G.....	7
Figure 4 : Les différentes régions d'une immunoglobuline G	7
Figure 5 : Évolution de l'humanisation des anticorps monoclonaux	11
Figure 6 : Expansion cellulaire en passant par des wave bags.....	14
Figure 7 : Expansion cellulaire en passant par des flacons spinners.....	15
Figure 8 : Répartition des plateformes d'expression employées pour la fabrication des anticorps monoclonaux commercialisés en 2019.....	17

Liste des tableaux

Tableau I : Évolution du prix du Neulasta® et ses biosimilaires au cours du temps	23
Tableau II : Synthèse des notions d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution.....	25

Liste des annexes

Annexe 1 : Guide permettant le choix de la procédure d'enregistrement selon la distinction entre génériques, NOB, biosimilaires et médicaments biologiques originaux	39
Annexe 2 : Suffixes et infixes des anticorps monoclonaux	40
Annexe 3 : Définitions des termes d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution selon les instances de santé	41
Annexe 4 : Exemples tirés de l'article The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy illustrant deux formes d'interactions possibles entre patients et praticiens	42
Annexe 5 : Recommandations consensuelles pour la prévention et la gestion de l'effet nocebo chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin traités par biosimilaires	43

Liste des abréviations

ADAb : Anti-Drug Antibodies
ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API : Active Pharmaceutical Ingredient
ARNm : Acide Ribonucléique Messenger
CAR-T cell : Chimeric Antigen Receptor T-cell
CDR : Complementarity-Determining Region
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CH : Chain Heavy = Chaîne lourde
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
CL : Chain Light = Chaîne légère
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CSMF : Confédération des Syndicats Médicaux Français
CTD : Common Technical Document
EEE : Espace économique européen
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
EPO : Époétine alfa
Fab : Fragment Antigen-Binding
Fc : Fragment cristallisable
FcγR : récepteur Fc des immunoglobulines
FDA : Food and Drug Administration
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
HCP : Host Cell Proteins
hGH : Human Growth Hormone
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
Ig : Immunoglobuline
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MCB : Master Cell Bank
MPT : Modification Post Traductionnelle
NHS : National Health Service
NOB : Non-Original Biologics
OMS : Organisation mondiale de la Santé
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
SAP : Protéine Amyloïde Sérique
scFv : Single-Chain Variable Fragment
siRNA : petit ARN interférent
TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
UFML : Union Française pour une Médecine Libre
VHH : Variable domain of Heavy chain
WCB : Working Cell Bank

Complexité des anticorps monoclonaux et de l'adoption des biosimilaires par les pharmacies de ville

Partie 1 : Biomédicaments et Biosimilaires

I. Définitions et Cadre Réglementaire

A Définition des biomédicaments

1. Médicament

« On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » (1).

2. Biomédicaments

« Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (2).

Les médicaments issus de la synthèse chimique sont généralement de petites molécules, les biomédicaments, eux sont d'origine biologique (issus de cellules ou organismes vivants, principalement du règne animal) et se présentent sous forme de macromolécules. La Figure 1 illustre parfaitement ce contraste, avec une molécule d'aspirine issue de la chimie, comparée à des biomédicaments de masse et taille bien plus élevées (insuline, hormone de croissance, anticorps monoclonaux) (3). Ces produits biologiques bénéficient d'un potentiel thérapeutique étendu, mais impliquent également des défis réglementaires et technologiques, comme nous le verrons dans les sections suivantes.

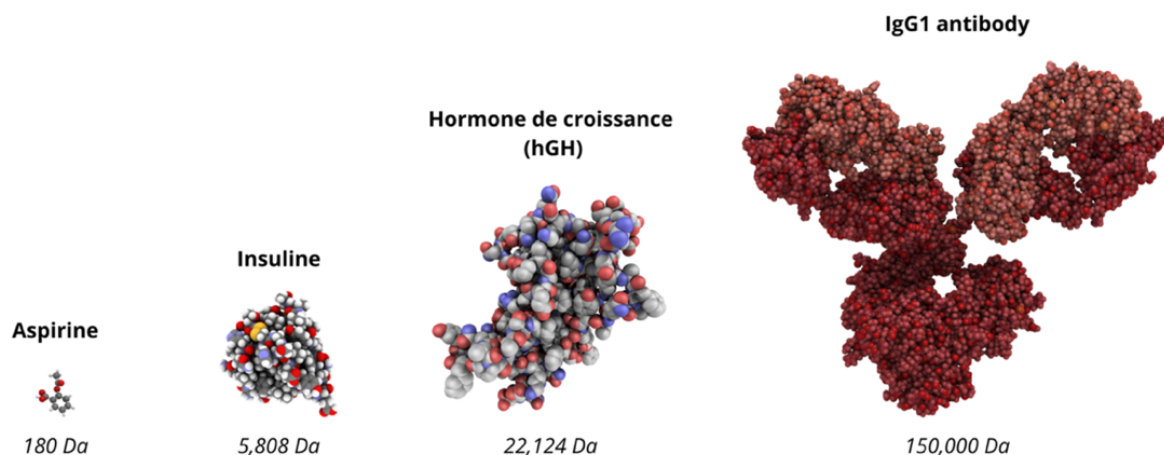


Figure 1 : Différence de tailles des molécules d'aspirine, d'insuline, d'hGH et d'IgG1

B Types de biomédicaments

Une grande diversité de biomédicaments existe, la classification est complexe. En voici une visant à mettre en avant les principaux biomédicaments dispensés à l'hôpital et en officine en les triant par type et biotechnologie (4).

- Vaccins
- Protéines recombinantes
- Protéines de fusion
- Anticorps monoclonaux
- Produits dérivés du sang
- Thérapies tissulaires, cellulaires et géniques
- Autres

1. Vaccins

Les vaccins visent à présenter des fragments d'antigènes (épitopes) à l'organisme pour activer les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes (producteurs d'anticorps spécifiques au pathogène) et des lymphocytes B mémoire, permettant ainsi une immunité préventive. On distingue globalement les vaccins vivants atténués (agents pathogènes rendus moins virulents) et les vaccins inactivés (pathogènes inertes ou fragments purifiés : protéines, polysaccharides, anatoxines). Plus récemment, les vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN) et à vecteur viral, permettent l'expression directe de l'antigène par nos cellules. D'autres approches, encore expérimentales, exploitent les cellules dendritiques (5,6).

→ **Priorix®**, vaccin contre ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole), passage du virus en série sur des cultures non humaines jusqu'à apparition de mutants atténués.

2. Protéines recombinantes

Aussi connues sous le nom de protéines hétérologues, ces protéines sont produites par une cellule (mammifère, levure, bactérie) dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique, suivie d'une purification de la protéine.

Les produits finaux seront des hormones, des enzymes, des facteurs de coagulation et toutes autres protéines humaines.

Leur production par biotechnologie permet d'outrepasser les limites de la production par sources naturelles et d'éviter les risques d'immunogénicité associés aux protéines d'origine animale.

→ **Neupogen® (filgrastim)**, utilisé dans le traitement de la neutropénie, est obtenu par utilisation d'un vecteur plasmidique non stable dans des cellules d'E. coli pour produire un facteur de croissance granulocytaire.

3. Protéines de fusion

Produites par fusion d'au moins deux gènes codant pour des protéines différentes, les protéines de fusion combinent en une seule macromolécule plusieurs fonctions.

Ces protéines de fusion peuvent jouer sur la relation ligand/récepteur, arborant alors le suffixe « -cept » (pour récepteur), soit en inhibant directement un récepteur (via blocage spatial du site de liaison ou modification conformationnelle du récepteur) soit à l'inverse en mimant un récepteur pour capter le ligand et ainsi réduire la liaison ligand/récepteur physiologique. D'autres mécanismes existent, notamment l'inhibition des voies de signalisation et l'utilisation potentielle de fragments d'anticorps.

→ **Etanercept**, utilisé dans les maladies inflammatoires (notamment polyarthrite rhumatoïde), est issu de la fusion du récepteur soluble du TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) et de la portion Fc (Fragment cristallisable) d'immunoglobuline, pour se lier et neutraliser le TNF- α (7).

4. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux constituent l'une des principales catégories de biomédicaments. Avant de détailler leur production et leur ingénierie dans les sections suivantes, rappelons brièvement leur mode de génération et leur fonctionnement.

Un lymphocyte B produit toujours les mêmes anticorps (également appelé immunoglobulines).

Historiquement, c'est la méthode des hybridomes qui fut utilisée, elle permet en isolant une lignée de lymphocyte B, suivie d'une fusion avec une cellule cancéreuse myélomateuse, d'obtenir un hybridome qui se réplique de manière stable dans le temps et produit un anticorps unique. Après des étapes de multiplication, les nombreuses cellules ainsi obtenues produiront toutes le même anticorps.

On comprend alors le terme « anticorps monoclonal » comme anticorps issus du même clone. Ainsi que le suffixe -mab, pour monoclonal antibody.

Aujourd'hui, une autre approche est utilisée, via des lignées cellulaires recombinantes, mieux adaptée aux exigences strictes de l'industrie pharmaceutique. Cette méthode consiste à utiliser la séquence nucléotidique codant pour l'anticorps et la mettre dans une cellule hôte qui va produire l'anticorps en grande quantité.

→ **Adalimumab**, utilisé contre les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis), production de l'anticorps *via* un système d'expression eucaryote, les cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).

5. Produits dérivés du sang

A partir de plasma humain (issu de don), diverses protéines présentes sont isolées et purifiées, comme les facteurs de coagulation, l'albumine, les immunoglobulines. Malgré l'absence de production, ces produits nécessitent une extrême attention afin d'éviter la transmission d'agents pathogènes.

→ **Le facteur VIII**, utilisé dans le traitement contre l'hémophilie, est obtenu par prélèvement dans le plasma humain, puis fractionnement et purification du facteur de coagulation.

6. Thérapies tissulaires, cellulaires et géniques

Les thérapies tissulaires, cellulaires et géniques permettent de rétablir ou d'ajuster des fonctions biologiques défaillantes. La thérapie tissulaire consiste à implanter des tissus entiers ou des constructions tissulaires pour remplacer ou régénérer un organe (greffes, patches de tissu). La thérapie cellulaire apporte des cellules souches destinées à suppléer des populations déficientes, sans prolifération durable. Enfin, la thérapie génique agit au niveau du gène par introduction, modification ou suppression d'un allèle muté, soit *in vivo* (par vecteur), soit *ex vivo* (prélèvement, modification puis réinjection), dans l'espoir d'une intégration durable.

7. Autres types de biomédicaments

Oligonucléotides antisens et siRNA (petit ARN interférent), Peptides thérapeutiques (dont Semaglutide (Ozempic®), un agoniste des récepteurs du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), utilisé dans le diabète de type 2), anticorps polyclonaux (dont les immunoglobulines anti-D, comme Rophylac®, utilisées pour prévenir l'allo-immunisation Rhésus chez les femmes enceintes Rhésus négatif).

C Définition des biosimilaires

1. Biosimilaires

Un biosimilaire est un médicament biologique fondé sur la même substance active qu'un biomédicament de référence mais la complexité du vivant empêche d'en faire une copie exacte, on parle alors de « similarité biologique » soit biosimilaire (8–10).

Les biomédicaments sont protégés d'un brevet de 20 ans, prolongé parfois par un certificat complémentaire de protection afin de compenser le délai nécessaire à la commercialisation (11). À l'expiration de ce brevet, des laboratoires concurrents peuvent copier puis commercialiser un biomédicament équivalent, appelé biosimilaire. L'intérêt de l'arrivée des biosimilaires après la tombée du brevet est l'ouverture du marché à la concurrence, permettant de diminuer les prix, de favoriser le remboursement et ainsi de rendre accessibles ces traitements avancés à un plus grand nombre de patients.

2. Cadre Réglementaire en Europe et en France

Dans l'Union européenne, l'AMM des biomédicaments et des biosimilaires suit une procédure centralisée pilotée par l'EMA, régie par la Directive 2001/83/CE et le Règlement (CE) n° 726/2004, soumettant tout dossier à une évaluation rigoureuse de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité (12). Les biomédicaments d'origine doivent déposer un dossier CTD (Common Technical Document) complet (modules 3-4-5) (13). Les biosimilaires bénéficient d'une voie allégée, centrée sur la comparabilité vis-à-vis du produit de référence, selon les *guidelines* européennes (CHMP/437/04) (14).

Cette réglementation garantit l'homogénéité des standards à l'échelle européenne, limite les essais redondants, encourage l'innovation via des procédures raccourcies pour les produits proches du biomédicament déjà autorisé et maintient une pharmacovigilance active (commune pour un biomédicament de référence et ses biosimilaires) pour détecter tout signal de tolérance inhabituel.

3. Notions à ne pas confondre

La définition des biosimilaires restant large et ouvrant à de nombreuses possibilités, il est important de décrire ses limites en précisant ce qu'il n'est pas (15).

a) Pas une innovation

Un biosimilaire ne contient pas de nouveautés ; il reprend la même substance active que le médicament biologique de référence, avec une forme identique, à la même dose, et vise une efficacité thérapeutique équivalente, avec le même profil de sécurité pour une ou toutes les indications déjà autorisées.

b) Pas un générique

Le parallèle avec les médicaments génériques, quoique intuitif, constitue en réalité une simplification excessive. Un générique reproduit à l'identique une petite molécule et ne requiert qu'une étude de bioéquivalence. La taille et la complexité des biomédicaments ne permettent qu'une « similarité », par conséquent, l'EMA impose un dossier plus étendu (qualité, sécurité, efficacité) pour les biosimilaires, dont l'équivalence doit être démontrée par des études de comparabilité approfondies.

La Figure 2 compare les exigences réglementaires (qualité, sécurité, efficacité) entre biosimilaires, génériques et biomédicaments originaux (15).

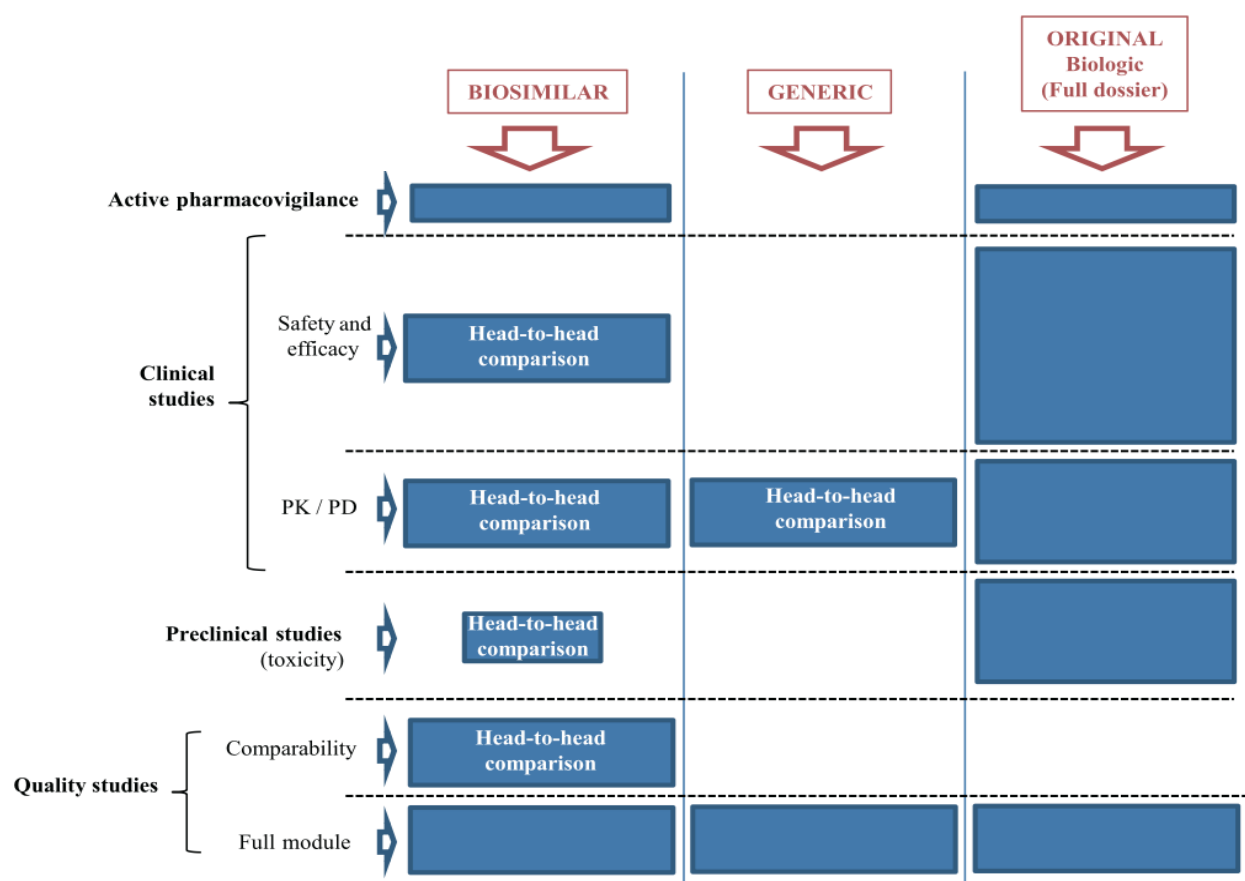


Figure 2 : Comparaison des exigences de l'EMA pour le développement des biosimilaires, génériques et produits originaux

Full module : module complet destiné à prouver que le laboratoire maîtrise les procédés de fabrication et donc la qualité du produit final

API : Active Pharmaceutical Ingredient = Principe Actif

c) Pas un « stand-alone »

Un stand-alone est un produit biologique développé et approuvé de manière indépendante, sans se référer à un produit existant pour sa démonstration de sécurité, d'efficacité ou de qualité. La voie réglementaire utilisée est celle d'un nouveau médicament.

d) Pas un biobetter

Un biobetter est un médicament biologique présentant la même indication que le biomédicament de référence, mais qui améliore soit par sa pharmacocinétique (augmentation de la demi-vie), soit par sa pharmacodynamique (augmentation de l'efficacité). L'objectif du développement sera de prouver que le produit est supérieur. Cependant, ce domaine encore récent ne possède pas de procédure d'enregistrement spécifique. Les biobetters ne sont donc pas enregistrés comme biosimilaires, avec une comparaison avec le médicament d'origine, mais comme des stand-alone.

e) Non-Original Biologics

La plupart des agences nationales de régulation des produits de santé suivent les standards établis par l'EMA. Cependant, dans plusieurs pays en développement rapide, la réglementation n'est pas aussi stricte. Des produits se revendiquant biosimilaires sont apparus, sans répondre aux exigences de l'EMA. Le terme « Non-Original Biologics » ou NOB est né pour qualifier ces produits qui ne respectent pas les standards internationaux.

Après avoir défini les différentes catégories de produits biologiques et ce qu'est un biosimilaire, abordons maintenant les anticorps monoclonaux, véritables piliers de la thérapie ciblée et parfait exemple pour illustrer la complexité d'un biomédicament.

II. Complexité biologique et technique des Ac monoclonaux

A Structure et classification des anticorps

Les anticorps ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes lors du contact avec un antigène spécifique. Après avoir rappelé la nature et la fonction des anticorps, nous détaillons à présent leur architecture moléculaire.

1. Structure

Les anticorps humains possèdent tous une structure identique en forme de Y, constituée de deux chaînes légères identiques et de deux chaînes lourdes identiques.

Chaque chaîne lourde est composée de plusieurs domaines constants CH (Constant Heavy) et d'un domaine variable VH (Variable Heavy). Tandis que chaque chaîne légère se compose d'un domaine constant CL (Constant Light) et d'un domaine variable VL (Variable Light). Cette architecture repose sur un repliement en sandwich de feuillets β antiparallèles, stabilisé par des ponts disulfures (à travers 32 cystéines) inter-chaînes et intra-chaînes au niveau de la charnière, accessibles, comme illustrée dans la Figure 3 (21).

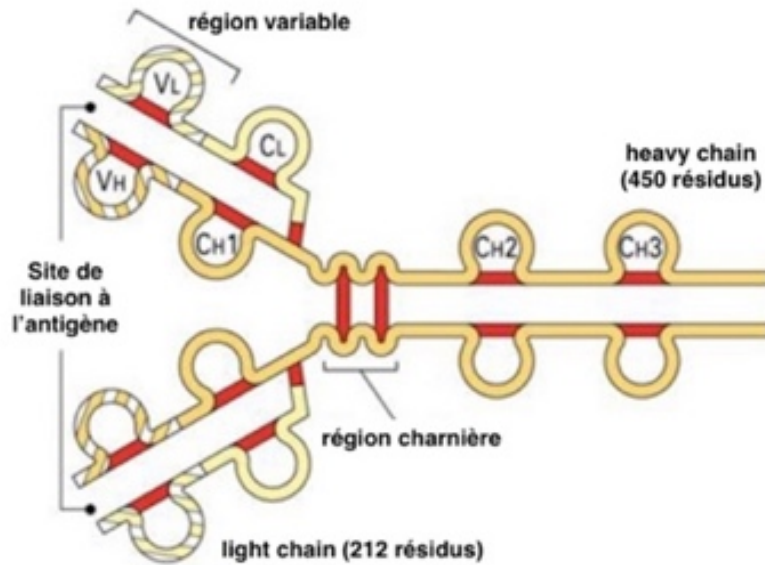
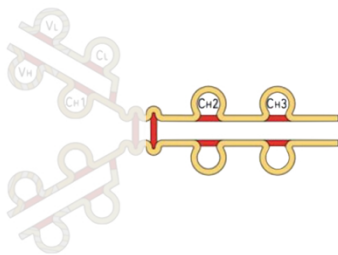


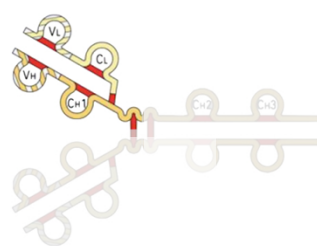
Figure 3 : Structure d'une immunoglobuline G

Les ponts disulfures de cette charnière divisent l'anticorps en deux zones fonctionnelles : avec d'un côté la région Fc, (Crystallisable Fragment) permettant la liaison avec le système immunitaire et de l'autre côté se trouvent deux régions Fab (Fraction Antigène-Binding) qui forment les bras du Y, chacun porteur d'un paratope spécifique de l'antigène. Ces différentes régions de l'anticorps sont représentées dans la Figure 4.

Fc



Fab



F(ab')₂

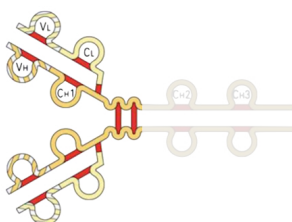


Figure 4 : Les différentes régions d'une immunoglobuline G

2. Régions

La région Fc se compose des deux moitiés de chaînes lourdes, définissant l'isotype de l'immunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD et leurs sous-classes, par exemple IgG1 à IgG4). Les domaines constants (CH1, CH2 et CH3 pour IgG, IgA et IgD, ainsi qu'un CH4 supplémentaire pour IgM et IgE) déterminent à la fois la nature de l'interaction avec les récepteurs du système immunitaire et la demi-vie sérique de l'anticorps. Cette dernière, particulièrement longue pour les IgG, contribue à leur large utilisation en thérapeutique grâce à une diffusion tissulaire optimale.

Chacun des deux bras Fab comporte un paratope issu des domaines variables VH et VL. La liaison antigène repose sur une complémentarité stérique, par adaptation tridimensionnelle, et atomique, par liaisons non covalentes (ponts hydrogène, interactions hydrophobes, Van der Waals, forces électrostatiques). Cette synergie confère aux anticorps leur haute spécificité et forte avidité pour leur cible.

3. Domaines

Les domaines constants (CH et CL) assurent à la fois la structure et les fonctions effectrices de l'anticorps. Les CH2 et CH3 (et CH4 pour IgM/IgE) de la tige Fc médient l'interaction avec les récepteurs Fc des cellules immunitaires et activent le complément, tandis que CH1 et CL1 stabilisent, via un pont disulfure inter-chaînes, l'alignement des domaines variables et l'intégrité du fragment Fab.

Aux extrémités N-terminales, les domaines variables VH et VL abritent trois boucles hypervariables (CDR1, CDR2 et CDR3) qui constituent le paratope, c'est-à-dire la surface de l'anticorps dont la forme tridimensionnelle et la composition en acides aminés sont spécifiquement adaptées pour reconnaître et se fixer sur la zone équivalente de l'antigène : l'épitope.

La grande variabilité de ces CDRs découle de l'hypermutation somatique des lymphocytes B, tandis que les frameworks, quoique relativement conservés, existent en près d'une centaine de versions pour VH et VL selon la numérotation unique IMGT (International ImMunoGeneTics information system) : cette diversité des charpentes influence la stabilité et la plasticité du paratope, garantissant un appariement optimal avec l'antigène (22).

4. Modifications post-traductionnelles (MPT)

Au-delà de leur séquence génétique, chaque anticorps monoclonal traverse une maturation complexe dans le réticulum endoplasmique puis le Golgi, où interviennent des modifications post-traductionnelles (MPT). La glycosylation, en rajoutant des chaînes sucrées aux domaines Fc et Fab, assure non seulement le repliement correct de la molécule mais module également son affinité pour les récepteurs FcγR, conditionnant l'intensité des mécanismes effecteurs comme l'ADCC ou l'activation du complément. Par ailleurs, la formation de ponts disulfures et la sulfatation augmentent la stabilité tertiaire de l'anticorps, tandis que certaines modifications (désamination ou clivages protéolytiques) ajustent sa demi-vie sérique en influençant sa résistance à la clairance métabolique.

La complexité des MPT contraint l'industrie pharmaceutique à recourir, comme nous le verrons dans la section dédiée au choix des cellules hôtes, à des lignées de mammifères capables de reproduire fidèlement le « glycome » humain. Aucun autre système (bactéries, levures, insectes) n'assure l'ensemble des transformations nécessaires à la stabilité et à la fonction de l'anticorps. Chaque lot fait ensuite l'objet d'un contrôle pointu afin de garantir une uniformité intra- et inter-lots (23).

5. Mécanismes d'action physiologique et anticorps monoclonaux

La structure des anticorps, composée de deux fragments Fab spécifiques et d'une tige Fc modulable, leur permet d'interagir de multiples façons avec les pathogènes et le système immunitaire. Ces interactions se font selon deux principes fondamentaux : la neutralisation directe des agents pathogènes et la mobilisation des effecteurs du système immunitaire. Toutefois, la biotechnologie a permis d'élargir ces mécanismes naturels pour concevoir des anticorps aux propriétés nouvelles et ciblées.

a) Mécanismes « classiques »

Les anticorps se fixent sur des épitopes essentiels d'un virus, d'une bactérie ou d'une toxine, empêchant ainsi leur liaison aux cellules de l'hôte et neutralisant leur action.

Parallèlement, leur portion Fc sert de « signal d'appel » : elle marque la cible pour les macrophages et neutrophiles qui l'éliminent par phagocytose, et peut recruter les cellules NK pour déclencher une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). En outre, un second mécanisme via le système du complément est possible, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire (CDC) et renforçant l'opsonisation.

b) Innovations de l'ingénierie protéique

Au-delà de ces mécanismes naturels, l'ingénierie moléculaire a permis de créer des anticorps aux fonctions inédites. Certains anticorps agissent en modulateurs de la signalisation immunitaire : en se fixant sur un récepteur spécifique, ils jouent le rôle d'agoniste ou d'antagoniste, modulant directement des cascades intracellulaires (propriété absente chez les IgG physiologiques). Plus sophistiqués encore, les anticorps bispécifiques combinent deux sites de liaison différents au sein d'une même molécule : l'un de leurs bras cible une cellule tumorale tandis que l'autre recrute un lymphocyte T ou une cellule NK, rapprochant ainsi cible et effecteur pour optimiser la destruction cellulaire.

B Détails des Ac monoclonaux

1. Historique des Ac monoclonaux

L'histoire de l'utilisation d'anticorps en médecine humaine remonte à 1796, lorsque Edward Jenner découvre que l'utilisation du virus de la vaccine bovine protège de la variole. Par la suite, au XIXe siècle, Louis Pasteur, grâce à ses expériences, permet le développement des vaccins contre la rage et le choléra aviaire.

Vers la fin du XIXe siècle, Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato ont guéri des animaux infectés par la diphtérie et le tétanos en transférant le sérum d'animaux immunisés, démontrant ainsi la présence de composés capables de neutraliser des pathogènes.

Cette découverte leur permit d'obtenir le prix Nobel en 1901 et ouvrit le chapitre de l'histoire des anticorps.

Au début du XX^e siècle, Paul Ehrlich avance la théorie des chaînes latérales, établissant ainsi les bases de la production des anticorps et de leur interaction avec les antigènes. En 1959, Gerald Edelman et Rodney Porter découvrent ensuite que chaque anticorps se compose de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères reliées par des ponts disulfures. Cette découverte déterminante leur valut d'ailleurs le prix Nobel de chimie en 1972.

Poursuivant la recherche de techniques de production toujours plus efficaces, Georges Köhler et César Milstein mettent au point, en 1975, la méthode des hybridomes, permettant de produire des clones de lymphocytes B capables de synthétiser des anticorps monoclonaux.

Cela leur a permis d'obtenir le prix de physiologie ou médecine en 1984 mais surtout lança l'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux, notamment pour les maladies auto-immunes et en cancérologie. (16,17)

A titre d'illustration et pour saisir la temporalité et la portée de ces avancées, il convient de rappeler qu'en 1980, le cancer colorectal ne disposait d'aucun traitement médicamenteux, et que seules l'endoscopie ou la chirurgie offraient une issue (réservée aux formes localisées) avec une survie à 5 ans inférieure à 40 % (18).

Aujourd'hui, la survie à 5 ans atteint 63 % (19). De plus grâce à l'introduction des anticorps monoclonaux, tels que le bévacizumab (anti-VEGF), approuvé en 2004, et le panitumumab anti-EGFR (anti-Epidermal Growth Factor Receptor), autorisé en 2006, en association avec la chimiothérapie, certaines tumeurs métastatiques auparavant inopérables peuvent désormais être réduites, rendant possible une intervention chirurgicale curative. Cette évolution illustre une dynamique de progrès dans laquelle la pharmacie complète désormais la chirurgie comme un pilier à part entière de la prise en charge.

2. Premiers anticorps monoclonaux

Après avoir retracé les grandes étapes historiques qui ont permis la compréhension de la structure et de la production des anticorps, il convient d'aborder leur évolution technologique.

Au départ, les anticorps monoclonaux étaient intégralement murins (-omab), comme le muromonab-CD3, efficace mais très immunogène. La génération suivante, dite chimérique (-ximab), a substitué les constantes murines par des constantes humaines tout en conservant les domaines variables d'origine, réduisant nettement la réponse immunitaire sans altérer l'affinité antigénique. Le CDR grafting (-zumab) a affiné cette stratégie en ne greffant que les trois boucles CDR murines sur un cadre humain, minimisant encore l'immunogénicité. L'aboutissement de ces progrès, rendu possible par le phage display et les souris transgéniques, se traduit aujourd'hui par des anticorps totalement humains (-umab), alliant spécificité maximale et tolérance quasi totale.

La figure 4 illustre l'évolution de l'humanisation des anticorps monoclonaux, du format 100 % murin (suffixe -omab, 0 % humain) au format chimérique (-ximab, ≈ 65 % humain), puis aux anticorps humanisés (-zumab, 90-95 % humain) et enfin aux molécules entièrement humaines (-umab, 100 % humain).



Figure 5 : Évolution de l'humanisation des anticorps monoclonaux

En rouge les parties murines de l'anticorps ; en bleu les parties humanisées de l'anticorps

L'histoire et les progrès ne s'arrêtent pas là. En 2021, l'OMS (Organisme Mondial de la Santé) a complété cette nomenclature par de nouveaux suffixes (-tug, -bart, -mig, -ment) pour décrire les formats et modifications des immunoglobulines, ainsi qu'une série d'infices (-ki-, -ta-, -vi-, etc.) précisant le mécanisme d'action ou la cible thérapeutique, pour le détail, voir Annexe 2 : Suffixes et infices des anticorps monoclonaux.

En plus de l'humanisation, d'autres stratégies ont vu le jour, pour augmenter l'efficacité et la spécificité des anticorps monoclonaux.

3. Nouvelles classes d'anticorps

a) Anticorps bispécifiques

Ces anticorps de nouvelle génération ont été conçus pour répondre à des besoins cliniques complexes, notamment en cancérologie. Ils se distinguent par leur capacité à lier chaque bras à un antigène différent, permettant de cibler simultanément deux antigènes distincts. Leur double action thérapeutique permet une action selon plusieurs mécanismes.

Via l'engagement immunitaire, un bras se fixe à l'antigène tumoral tandis que l'autre s'attache à un récepteur sur un lymphocyte T ou une cellule NK, permettant le rapprochement entre cible et effecteur pour induire la destruction cellulaire. La stratégie du double ciblage tumoral consiste à reconnaître simultanément deux antigènes différents portés par une même cellule cancéreuse, renforçant ainsi l'affinité locale et limitant l'action hors cible.

Enfin, la neutralisation de deux ligands solubles permet de suspendre deux voies de signalisation, comme dans le cas de la coagulation ou de circuits cytokiniques parallèles.

→ **amivantamab** (Rybrevant®, 2021), qui vise EGFR et MET, deux récepteurs impliqués dans la croissance tumorale.

b) Anticorps conjugués à des médicaments (ADC)

Une puissante molécule cytotoxique est liée à l'anticorps et libérée après internalisation, concentrant ainsi l'effet toxique sur la cellule cible tout en épargnant le tissu sain. Cette stratégie permet l'utilisation de molécules jusqu'alors trop toxiques pour être utilisées seules.

→ **brentuximab vedotin** (Adcetris®, 2011) cible le CD30 présent sur les cellules tumorales, délivrant une toxine qui induit leur destruction.

c) Anticorps conjugués à des radio-isotopes

Le principe est identique, mais la molécule attachée est un radionucléide, permettant une radiothérapie localisée.

→ **ibritumomab tiuxetan** (Zevalin®, 2002), cible le CD20 sur les cellules B des patients atteints de lymphome non hodgkinien et délivre une dose de radiation pour détruire ces cellules cancéreuses.

d) Fragments d'anticorps scFv (single-chain variable fragment)

Ces fragments contiennent uniquement les domaines variables des chaînes légères et lourdes d'un anticorps, reliés entre eux par un peptide soluble et flexible, mais sans la région Fc. Leur action ne fait donc pas intervenir les cellules effectrices du système immunitaire. Leur petite taille (~25kD) facilite leur diffusion tissulaire et leur production recombinante, mais leur élimination rapide impose souvent des stratégies pour prolonger leur présence *in vivo*.

→ **blinatumomab** (Blinicyto®, 2014), un anticorps scFv bispécifique, cible à la fois CD19 sur les cellules B malignes et CD3 sur les lymphocytes T pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

e) Nanobodies

Au sein de la famille des camélidés, ainsi que chez les requins, des anticorps dépourvus de chaînes légères ont été identifiés. Le paratope n'est porté que par un domaine variable de la chaîne lourde nommé VHH (Variable domain of Heavy chain) ou nanobody. Leur petite taille (~15kD) et leur CDR3 allongé leur confèrent une excellente pénétration tissulaire et l'accès à des épitopes inaccessibles aux anticorps classiques. Dépourvus de glycosylation complexe et très stables, ils peuvent être produits en *E. coli* ou en levures, simplifiant la fabrication et réduisant les coûts (20).

→ **caplacizumab** (Cabliwi®, 2019), cible le facteur von Willebrand pour traiter le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis.

C Production : de la cellule unique au lot industriel

L'objectif de la production d'anticorps monoclonaux est de partir d'une cellule unique pour atteindre une production à grande échelle, tout en garantissant l'homogénéité et la qualité du produit final, conditions indispensables à la sécurité thérapeutique.

Cela repose sur trois grandes étapes : la sélection du clone d'expression, la phase « upstream » de culture cellulaire et la phase « downstream » de purification.

1. Sélection du clone d'expression

a) Banques cellulaires

Le point de départ de toute production est le développement d'un clone d'expression performant, avec une bonne stabilité génétique afin d'éviter toute dérive lors des multiplications cellulaires et assurer une production constante d'anticorps. Une fois sélectionné, le clone est conservé sous forme de banques cellulaires. D'abord la Master Cell Bank (MCB), qui contient un pool de clones les plus proches du clone original avec en théorie uniquement quelques générations d'écart (présentant donc que peu de différence génétique), cette MCB sera congelée et servira de réserve dans laquelle il faudra venir piocher au fur et à mesure des campagnes de productions. À chaque campagne, une Working Cell Bank (WCB), qui part de la MCB est établie et va être utilisée pour fabriquer un lot de production (24).

b) Choix du système d'expression

Historiquement fondée sur les hybridomes, la production d'anticorps monoclonaux repose aujourd'hui sur des systèmes recombinants, où l'on insère le gène codant dans un vecteur (plasmidique ou viral) puis l'exprime dans une cellule hôte optimisée pour la culture et la productivité. Le choix de cette cellule hôte est déterminé par sa capacité à effectuer les MPT essentielles, le coût, le rendement et la qualité du produit final :

- **Les bactéries** (ex. *Escherichia coli*) offrent une croissance rapide et un rendement élevé, mais elles ne réalisent pas les MPT nécessaires (notamment la glycosylation et la formation de ponts disulfures complexes), entraînant souvent la formation d'agrégats de protéines mal repliées et nécessitant des étapes de renaturation.
- **Les levures** (ex. *Saccharomyces cerevisiae*) facilitent la sécrétion du produit, mais leur profil de glycosylation diffère de celui des cellules humaines, ce qui peut modifier l'immunogénicité.
- **Les cellules d'insectes** (ex. *Sf9/Baculovirus*) réalisent certaines modifications post-traductionnelles, cependant leur historique réglementaire reste limité pour des applications thérapeutiques complexes.
- **Les cellules de mammifères**, pour la production d'anticorps monoclonaux, les lignées CHO (Chinese Hamster Ovary) demeurent le standard en raison de leur capacité à reproduire fidèlement les modifications post-traductionnelles humaines (garantissant tolérance et efficacité cliniques malgré des coûts et une sensibilité de culture élevés) tandis que les cellules HEK 293 (Human Embryonic Kidney 293) et dérivés offrent des glycosylations d'origine humaine (réduisant le risque d'immunogénicité) et un rendement d'expression transitoire optimal pour le développement préclinique. Toutefois, leur recours reste limité en production commerciale de phase avancée en raison de la présence d'éléments viraux résiduels, d'une variabilité de glycoformes plus marquée et d'une robustesse moindre en culture à grande échelle comparée aux CHO.

2. Upstream Process

L'Upstream Process représente le passage de quelques millilitres de cultures cellulaires issues de la WCB à un volume pouvant atteindre plusieurs milliers de litres.

L'objectif de cette phase est double, d'abord faire grandir le nombre de cellules, puis leur faire produire l'anticorps d'intérêt. Le principal défi technique réside dans l'homogénéisation du milieu, condition indispensable à la distribution uniforme des gaz et des nutriments (25).

a) Préparation du milieu de culture

Le milieu de culture doit fournir à la fois l'énergie et les éléments nécessaires à la construction de la cellule : glucose, acides aminés, sels minéraux (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), vitamines et cofacteurs. L'ajout de sérum enrichit le milieu en facteurs de croissance naturels (hormones, cytokines), mais sa composition variable et la charge protéique supplémentaire imposent souvent des étapes de purification en aval ; c'est pourquoi les milieux à composition définie sont désormais privilégiés. Pendant l'USP, pH, température, oxygène dissous et CO_2 sont surveillés en continu pour maximiser la vitesse de croissance.

b) Expansion des cultures

L'expansion cellulaire démarre à petite échelle, dans un premier temps avec uniquement quelques millilitres de cellules de la WCB dans le milieu de culture, qui du fait du volume réduit est homogène. Puis au fur et à mesure des multiplications cellulaires, il y a un passage dans des contenants de plus en plus volumineux, qui doivent rapidement être dotés d'un mécanisme d'agitation, pour l'homogénéisation du milieu. Le choix peut se porter sur des wave bags, voir Figure 6, qui sont des poches plastiques de plusieurs litres en permanence sous l'effet d'un mouvement de vague, ou bien de flacons spinners, voir Figure 7, qui sont des flacons contenant des palmes permettant là aussi une agitation et homogénéisation pour une croissance optimale des cellules. À chaque échelle, l'intensité et la géométrie de l'agitation sont ajustées pour éviter tout cisaillement excessif et stress mécanique.

c) Scale-up ou passage en bioréacteurs industriels

Puis lorsque la densité cellulaire atteint le seuil souhaité, les cultures sont transférées dans des bioréacteurs industriels. Ces systèmes à cuve agitée intègrent un contrôle automatisé des mêmes paramètres essentiels. Pendant le transfert, il est nécessaire d'ajuster les conditions pour prévenir tout stress mécanique ou cisaillement excessif qui pourraient endommager les cellules.

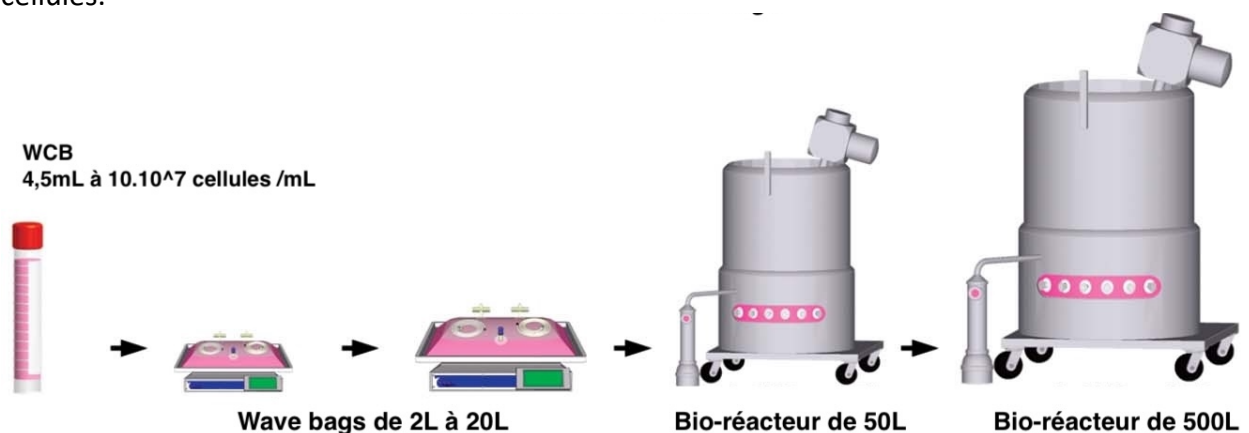
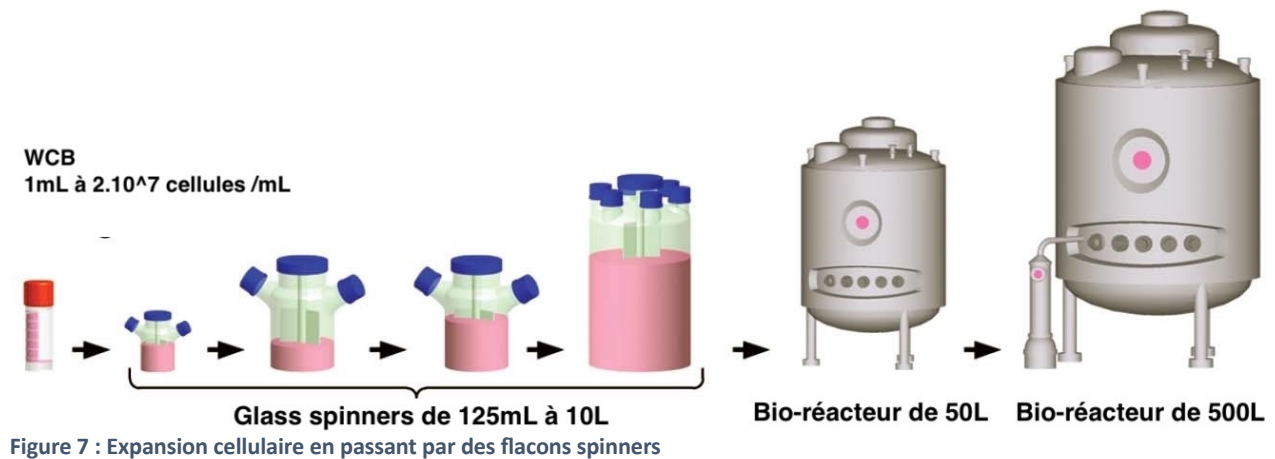


Figure 6 : Expansion cellulaire en passant par des wave bags



3. Downstream Process

À l'issue de la culture, les bioréacteurs contiennent non seulement l'anticorps monoclonal, mais aussi les cellules productrices et divers impuretés (protéines de la cellule hôte, débris cellulaires, acides nucléiques, métabolites).

Le rôle du Downstream Process est de séparer et d'épurer l'anticorps jusqu'à obtenir un médicament conforme aux exigences de pureté, de sécurité et de qualité fixées par les autorités. Aucun protocole « type » n'est imposé par les autorités tant que la robustesse et l'efficacité du procédé sont rigoureusement démontrées par le fabricant (26).

La majorité des procédés de purification d'anticorps monoclonaux comprennent ces 6 étapes clés :

- Récolte et Clarification
- Concentration et Ajustement du Milieu
- Purification chromatographique
- Réduction virale
- Contrôles Qualité
- Formulation et Stabilisation

Chacune de ces étapes peut être mise en œuvre avec différentes technologies. Les sections suivantes en décrivent les grandes lignes et quelques variantes courantes.

a) Clarification

À la fin de la culture cellulaire, l'anticorps se retrouve majoritairement dans le surnageant. La première étape du downstream process consiste à séparer ce surnageant de la biomasse cellulaire, l'objectif est d'éliminer efficacement les cellules intactes et les débris les plus volumineux. La séparation initiale repose sur la centrifugation ou la filtration (profonde ou tangentielle) pour éliminer rapidement cellules et débris, produisant un surnageant clair prêt à être concentré.

b) Concentration et échange de tampon

Le surnageant clarifié est souvent trop dilué et contient des sels ou métabolites incompatibles avec la chromatographie. L'anticorps est donc concentré par ultrafiltration, qui retient la molécule tout en laissant passer les petites impuretés. Une diafiltration peut simultanément remplacer le tampon initial par la solution adaptée à l'étape de purification suivante.

c) Purification chromatographique

L'objectif est d'isoler spécifiquement l'anticorps et d'éliminer les impuretés restantes (protéines d'hôte, agrégats). Cela peut débuter par l'utilisation d'une résine Protéine A qui capture l'anticorps dans un premier temps, puis va le relâcher par ajustement du pH ou de la force ionique. Des étapes de « polissage » (échange d'ions, exclusion stérique ou phase hydrophobe) suivent pour parfaire la pureté et séparer agrégats et fragments.

d) Réduction virale

Afin de garantir l'absence de virus, une inactivation chimique à faible pH, une chromatographie flow-through (qui retient virus et impuretés mais laisse passer l'anticorps) et une nanofiltration, utilisant des membranes à pore très fin pour bloquer les particules virales.

e) Contrôles qualité

À chaque étape, il faut vérifier que l'anticorps conserve son intégrité et son activité, et que les impuretés sont éliminées. Les contrôles consistent en des dosages protéiques, des analyses de glycoformes et des tests fonctionnels (affinité FcγR, essais d'activité in vitro) pour valider la conformité aux spécifications.

f) Formulation et conditionnement

Le produit devant rester stable jusqu'à l'administration au patient, l'anticorps purifié est remis dans un tampon physiologique, ajusté en pH et en concentration, auquel sont ajoutés stabilisants (polysorbates, sucres). Le conditionnement se fait en flacon liquide ou en seringue lyophilisée, selon les exigences cliniques et logistiques.

D Immunogénicité

Deux catégories de risques immunogènes se distinguent :

Premièrement, le produit pharmaceutique final obtenu peut présenter, malgré toutes les étapes de purification, des impuretés résiduelles susceptibles de déclencher une réaction immunitaire chez le patient.

Ce sont les protéines de la cellule hôte ou Host Cell Proteins (HCP), dont la présence dans le produit final peut provoquer une réaction immunitaire.

Deuxièmement, selon l'immunogénicité de l'anticorps monoclonal, le patient peut produire des anticorps naturels dirigés contre l'anticorps monoclonal, c'est-à-dire les *Anti-Drug Antibodies* (ADAb), pouvant neutraliser son activité ou favoriser des réactions de type allergique.

1. Host Cell Proteins (HCP)

a) Mécanismes immunitaires liés aux HCP

Les cellules du système d'expression produisent naturellement des protéines indispensables à leur fonctionnement, les Host Cell Proteins (HCP). La persistance de ces HCP, même à l'état de traces, peut déclencher une réponse immunitaire. De plus, ces impuretés peuvent interagir avec l'anticorps monoclonal (par liaison ou aggrégation) accroissant son immunogénicité.

Certaines HCP enzymatiques, telles que les phospholipases ou les protéases, peuvent cliver l'anticorps et générer des néo-épitopes susceptibles de renforcer cette réponse (27). De plus, la présence de HCP agit comme un signal de danger, favorisant la production d'Anti-Drug Antibodies.

b) Exemples cliniques documentés

Au cours des 40 dernières années, plusieurs études ont mis en évidence l'impact des HCP sur l'immunogénicité : l'administration d'une hormone de croissance recombinante produite en *Escherichia coli* a conduit au développement d'anticorps chez près de 60 % des patients lorsque les impuretés protéiques dépassaient un seuil critique. De même, certains anticorps monoclonaux issus de lignées CHO ont déclenché une réponse immunitaire chez plus de 70 % des sujets exposés, en lien avec la présence de résidus enzymatiques spécifiques (28).

c) Risques potentiels et maîtrise industrielle

Malgré leur rareté, ces cas illustrent la manière dont certains HCP peuvent susciter une immunogénicité significative. Et du fait de l'utilisation de mêmes systèmes d'expression pour la majorité des biomédicaments, essentiellement la lignée de cellules CHO, Chinese Hamster Ovary (avec en 2019, 53% des anticorps monoclonaux produits via les cellules CHO), comme le présente la Figure 8 (29), une nouvelle préoccupation apparaît : celle de l'immunité croisée.

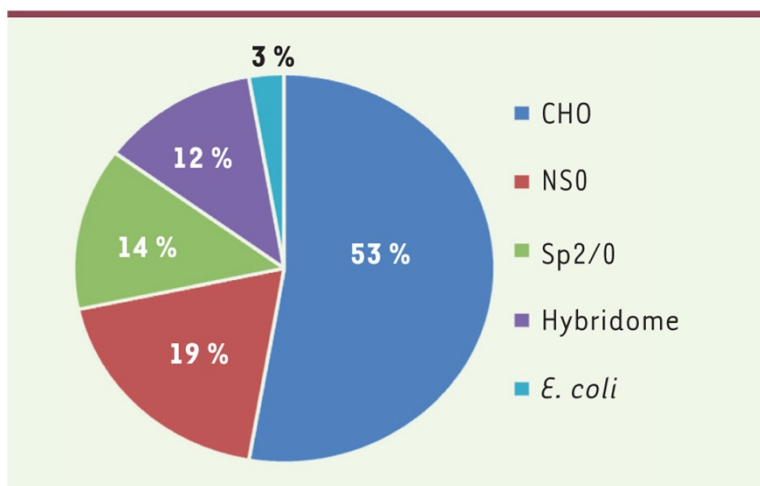


Figure 8 : Répartition des plateformes d'expression employées pour la fabrication des anticorps monoclonaux commercialisés en 2019

En effet, en présence d'anticorps anti-HCP préexistants chez un patient déjà sensibilisé, une nouvelle administration d'un biomédicament pouvant être totalement différent du premier mais produit par le même système d'expression pourrait potentiellement entraîner des symptômes d'hypersensibilité voire d'anaphylaxie.

On comprend alors l'intérêt de la sévérité de la réglementation ainsi que l'ampleur des défis technologiques auxquels l'industrie pharmaceutique a su répondre.

2. Anti-Drug Antibodies (ADAb)

a) Mécanisme physiologique

Au-delà des HCP, l'anticorps monoclonal peut être reconnu comme un antigène par le système immunitaire, déclenchant la production d'anticorps naturels dirigés contre lui, les Anti-Drug Antibodies (ADAb).

Les premiers anticorps entièrement murins suscitaient des taux élevés d'ADAb, d'où le passage aux formats chimériques puis humanisés. Cependant, des portions non-humaines (CDR, glycoformes particulières) subsistent parfois et peuvent rester immunogènes.

La mise en place d'une réponse se fait par deux voies : soit les cellules dendritiques internalisent et fragmentent l'anticorps puis les présentent aux lymphocytes, soit ce sont les agrégats ou complexes qui activent directement les lymphocytes B, comme cela a été observé avec l'infliximab qui a généré des super-agrégats avec le TNF- α (30).

b) Facteurs modulant la production d'ADAb

Plusieurs paramètres influent sur le risque d'une réponse immunitaire contre l'anticorps thérapeutique. La première variable est la nature de la cible : lorsqu'un anticorps monoclonal interagit avec des cellules immunitaires, il est davantage exposé aux lymphocytes et monocytes et augmente la probabilité de reconnaissance comme un intrus.

À cela s'ajoute la variabilité génétique du patient qui détermine l'efficacité de la présentation antigénique et l'activation des cellules T.

Le schéma posologique joue aussi un rôle paradoxal : des injections fréquentes et à dose élevée peuvent instaurer une tolérance, alors qu'un rappel intermittent ou un « effet booster » peut stimuler la formation d'ADAb. De plus, l'état immunitaire du patient module sa réponse immunitaire, ceux atteints d'immunodépression ou en phase terminale de cancer vont produire moins d'ADAb, tandis que ceux atteints de maladies auto-immunes, dont le système immunitaire est déjà hyperactif, sont plus susceptibles d'en générer (31).

c) Impact clinique

Les ADAb entraînent souvent une baisse d'efficacité de l'anticorps thérapeutique, soit par neutralisation directe, soit par accélération de son élimination. Cliniquement, cela se traduit par une perte de réponse initiale ou un phénomène de rechute de la maladie. Les conséquences sont particulièrement documentées dans le cadre des anticorps anti-TNF (ex. infliximab, adalimumab), où jusqu'à 60-70 % des malades peuvent développer des ADAb. Parallèlement, la liaison ADAb-médicament peut constituer des complexes immuns potentiellement inflammatoires, voire entraîner des réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. (30)

La prévalence des ADAb varie en fonction des traitements. Par exemple, une étude a révélé que des anticorps anti-biomédicaments étaient détectés chez 38,2 % des patients traités par des anticorps monoclonaux anti-TNF (infliximab ou adalimumab) après 12 mois de traitement, tandis que ce taux était de 6,1 % chez ceux recevant de l'éta nercept (récepteur Fc-fusion), 20 % pour le tocilizumab et 50 % pour le rituximab.

Ces pourcentages illustrent l'importance de surveiller la formation d'ADAb pour chaque biothérapie spécifique (32). Ces chiffres rappellent l'importance de surveiller les ADAb pour chaque traitement et d'individualiser la prise en charge, par exemple, l'ajout d'un immunosuppresseur comme le méthotrexate peut réduire le risque d'immunogénicité (30).

d) Des aspects scientifiques à la pratique officinale

Ainsi, les anticorps monoclonaux illustrent parfaitement la complexité d'un médicament produit par des cellules vivantes, impliquant des procédés de fabrication, de contrôle et de réglementation différents de la chimie classique.

Au-delà de cette approche technique, il convient désormais d'examiner comment ces biomédicaments se traduisent concrètement en termes de dispensation, de coût, d'acceptation par les patients et de retombées sur le système de santé. Nous verrons dans la partie 2 que l'officine occupe une place croissante dans ce nouveau paysage, notamment via l'essor des biosimilaires.

Partie 2 : Biosimilaires à l'officine

I. Contexte et enjeux des biomédicaments

A Historique et évolution

1. Les biomédicaments et biosimilaires en officine

a) De l'hôpital à l'officine

Pendant plusieurs décennies, la dispensation des biomédicaments était réservée aux structures hospitalières, justifiée tant par leur coût élevé que par leur complexité et la nécessité d'une surveillance clinique étroite. Toutefois, une première vague de biomédicaments est sortie de l'usage hospitalier en 2005. En effet les spécialités Aranesp®, Eprex®, Humira®, Kineret®, Neorecormon® ont pu bénéficier d'une délivrance en officine (33). Cet assouplissement réglementaire s'est accompagné d'un encadrement strict visant à préserver la sécurité du patient : protocoles de suivi adaptés, mise en place d'outils de contrôle thérapeutique (tel que les carnets de suivi biologiques) et modalités particulières de prescription, notamment les PIH (Prescription Initiale Hospitalière) et statut de médicament d'exception (médicament considéré comme particulièrement coûteux et nécessitant une ordonnance d'exception). Ce processus de sortie de l'hôpital, loin d'être uniforme, se déploie sur plusieurs années, et ne se fait d'abord que sur une partie des indications pour obtenir des extensions d'indications au fil du temps.

b) Exemple de l'époétine alfa

Afin d'illustrer concrètement cette évolution, prenons l'exemple de l'époétine alfa (EPO) : un biomédicament mis sur le marché en Europe sous le nom Eprex® en 1988, pour traiter les anémies, notamment chez les insuffisants rénaux. Pendant plus de 15 ans après son introduction, sa dispensation en France était réservée au milieu hospitalier. À partir de 2006, la dispensation d'EPO est autorisée par la mise en place d'un double statut : PIH annuelle obligatoire et statut de médicament d'exception. En 2007, l'EMA a approuvé les premiers biosimilaires d'EPO (Binocrit®, Retacrit®), faisant de l'EPO l'un des premiers biomédicaments à bénéficier d'équivalents biosimilaires disponibles sur le marché européen. Ces derniers soumis aux mêmes conditions de prescription et de délivrance, ont également pu être délivrés en officine. En 2018, l'EPO a bénéficié de l'extension de ses indications aux syndromes myélodysplasiques (34).

Le succès de cette transition d'une délivrance de médicaments complexes de l'hôpital vers la médecine de ville a été l'une des premières bases pour la réorganisation progressive du circuit de soins, avec en 2009, la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) qui s'est imposée comme un tournant majeur dans la modernisation du système de santé. Cette loi a permis notamment de désengorger les hôpitaux et d'améliorer la qualité de vie des patients en promouvant le transfert de certains traitements et interventions vers la ville (35).

c) Biosimilaires

La notion de biosimilaire s'est progressivement imposée au fil de l'expiration des brevets sur certains biomédicaments. Suivant l'exemple des biosimilaires de l'EPO, Zarzio® et Nivestim®, deux biosimilaires du facteur de croissance filgrastim utilisés dans la prévention des neutropénies post-chimiothérapie ont obtenu leurs AMM en 2009 et 2010.

Parallèlement, l'insuline glargine, longtemps dominée par le médicament originel Lantus®, a vu émerger, en 2014, son premier concurrent biosimilaire : Abasaglar® (36–39). Cette tendance à l'usage des biosimilaires ne cesse de s'accélérer. Après avoir d'abord concerné des biomolécules bien établies, leur champ d'application s'étend aujourd'hui à des produits plus complexes et récents, tels que certains anticorps monoclonaux, reflétant une évolution majeure dans les modalités de prescription et de délivrance (40,41).

2. Perspectives d'évolution

a) Essor des biomédicaments et potentiel des biosimilaires

Les biomédicaments ont considérablement transformé la prise en charge de nombreuses maladies (cancers, maladies auto-immunes, maladies rares) et leur utilisation s'est intensifiée au cours des dernières décennies.

Parallèlement, l'essor de dispositifs prêts à l'emploi (injections sous-cutanées, stylos auto-injecteurs, pompes portables) a rendu possible la prise en charge de biothérapies en médecine de ville, autrefois limitées à la voie intraveineuse hospitalière. Cette évolution logistique facilite d'autant plus l'introduction ultérieure de leurs biosimilaires à l'officine, notamment en rhumatologie et en neurologie, avec l'utilisation la délivrance courante d'anticorps monoclonaux pour la sclérose en plaques (42).

En 2023, l'Europe recensait environ 690 biomédicaments commercialisés dont 225 anticorps monoclonaux tandis que près de 2 886 molécules biologiques sont en cours de développement, signe d'un foisonnement d'innovations biomédicales. Parmi les pays européens, la France occupe la deuxième place en termes de nombre de projets de recherche (43). Les biosimilaires suivent un essor similaire : depuis l'autorisation du premier en 2006, leur nombre ne fait que grandir. Au 31 mai 2024, l'EMA avait déjà approuvé 101 biosimilaires (44).

Au-delà des seuls aspects cliniques et réglementaires, l'essor rapide des biomédicaments et de leurs biosimilaires bouleverse en profondeur l'architecture financière des systèmes de santé. Ces innovations s'accompagnent d'enjeux économiques majeurs : dépenses considérables de R&D, tarification élevée des molécules originales, pression accrue sur les budgets publics et économies substantielles permises par le recours aux biosimilaires. Ce sont précisément ces défis financiers qui conditionnent l'accès effectif et la diffusion à grande échelle de ces thérapies innovantes.

B Enjeux économiques des biomédicaments et biosimilaires

1. Poids économique des biomédicaments

Au milieu des années 2010, les biomédicaments ne représentaient qu'environ 20% des dépenses pharmaceutiques mondiales, contre près de 25% en 2019 (45). En Europe, cette part a continué de croître pour atteindre environ 35 % des dépenses pharmaceutiques en 2022 (46). Même si les biomédicaments sont plus spécifiques et moins prescrits en volume que les médicaments chimiques, ils captent une proportion élevée des dépenses. Les projections pour les années à venir indiquent même que la tendance se poursuivra.

À l'horizon 2030, la part des biomédicaments pourrait approcher celle des traitements chimiques classiques, c'est-à-dire représenter près de la moitié du marché pharmaceutique (47). Cette progression s'explique par une croissance très rapide du segment des biomédicaments, nettement supérieure à celle du marché pharmaceutique global : en Europe, entre 2016 et 2022, les dépenses de biologiques ont augmenté d'environ +11 % par an en moyenne, presque deux fois plus vite que l'ensemble du marché du médicament (+6 %) (46).

En milieu hospitalier, les biomédicaments figurent parmi les traitements les plus chers et sont pris en charge via la « liste en sus », un financement spécifique réservé aux médicaments dont le coût excède largement celui des traitements courants ou peu onéreux. En 2018, ce dispositif a alloué 2,9 milliards d'euros aux biomédicaments, soit 83 % de l'ensemble des dépenses supportées par la liste en sus. Au total, la Sécurité sociale a remboursé près de 7 milliards € pour des biomédicaments en 2019, illustrant l'impact budgétaire considérable de ces molécules sur le système de santé (48,49).

Cette évolution du poids des dépenses de santé due aux traitements biologiques tient d'abord à une dynamique d'innovation : le nombre de produits issus de biotechnologies avancées, comme les anticorps monoclonaux ou les thérapies cellulaires, ne cesse d'augmenter. De plus ils impliquent des coûts de recherche et développement, ainsi que de production élevés. Parallèlement, l'élargissement progressif des indications, notamment en oncologie et en immunologie, accroît le nombre de patients éligibles et entraîne mécaniquement une progression du volume de prescriptions. De surcroît, le vieillissement de la population contribue également à l'essor de ces traitements, la prévalence croissante des maladies chroniques ou dégénératives rendant plus fréquent le recours à des biomédicaments, réputés plus ciblés (donc moins d'effets secondaires) et plus efficaces.

2. Économie potentielle des biosimilaires

a) Mécanismes de régulation tarifaire

L'introduction de biosimilaires sur le marché permet l'ouverture à la concurrence et se traduit par une baisse sensible des prix des traitements biologiques correspondants. Les biosimilaires constituent ainsi un levier majeur pour réaliser des économies de santé. Pour cette raison le CEPS (Comité économique des produits de santé) impose dès l'arrivée d'un biosimilaire une réduction du prix du médicament biologique princeps et fixe un tarif inférieur pour le biosimilaire lui-même.

Par application directe de l'accord-cadre CEPS-LEEM (Les Entreprises du Médicament) dans l'article 25, l'arrivée d'un biosimilaire provoque une décote réglementaire immédiate : à l'hôpital, le tarif recule d'environ 30 %, tandis qu'en médecine de ville le prix public du biomédicament est abaissé d'environ 20 %, le biosimilaire étant quant à lui positionné 40 % en dessous du prix historique (50). Cette dynamique initiale place donc le biosimilaire 15 % à 30 % sous le nouveau tarif du princeps. Par la suite, des clauses de régulation programmées à 24 mois puis 42 mois (ville) ou 48 mois (hôpital) peuvent accentuer la baisse de 5 % à 15 % supplémentaires, en fonction des parts de marché constatées. En pratique, une réduction d'environ 20 % à 30 % la première année suivant l'introduction d'un biosimilaire a été constatée, suivie d'une poursuite de la baisse, quoique plus modérée, au fil des années (50).

À titre de comparaison pour les génériques, ce même accord prévoit dans l'article 24, une décote de 60 % sur le prix du générique et de 20 % sur celui du princeps (50). La moindre amplitude des baisses de prix pour les biosimilaires s'explique par le coût élevé de production des biomédicaments : il n'est pas envisageable de réduire drastiquement le prix sous peine de ne plus couvrir les frais de fabrication et de décourager les fabricants de biosimilaires. Malgré cette marge plus étroite, l'arrivée et l'adoption des biosimilaires génèrent néanmoins des économies substantielles pour l'Assurance-maladie.

b) Économies réalisées et illustrations chiffrées

En France, l'adoption progressive des biosimilaires depuis 2012 a déjà permis une économie cumulée estimée à 2,4 milliards d'euros sur la période 2012-2022. Néanmoins, ce montant reste en dessous des économies potentielles maximales. D'après un rapport de l'Assurance maladie, si un taux de pénétration optimal de 80 % par les biosimilaires était atteint sur les médicaments éligibles, environ 100 millions d'euros par an pourraient être économisés par la Sécurité sociale (46). Ces chiffres montrent l'enjeu financier important que représentent les biosimilaires : une utilisation plus large de ces derniers se traduirait par un allègement notable des dépenses de l'Assurance maladie.

À titre d'illustration, l'Herceptin®, utilisé dans le cancer du sein métastatique HER2+, pouvait nécessiter 55 flacons par an, chacun facturé 536,86 € (prix hospitalier) en 2013, soit environ 29 500 € à l'année (51). Suite à l'arrivée des biosimilaires (Kanjinti®, Ontruzant®, etc.) en 2018, le prix hospitalier des biosimilaires a été fixé à 349,51 € par flacon (35% moins cher) et celui du biomédicament de référence s'est aligné (52,53). Ainsi, pour le même protocole, le simple recul du tarif de l'Herceptin® et de ses biosimilaires représente une économie d'environ 10300 € par an par rapport au coût initial.

Ce phénomène de concurrence tarifaire s'observe également sur d'autres biomédicaments majeurs, tels que le pegfilgrastim (Neulasta®), un facteur de croissance granulocytaire utilisé pour prévenir la neutropénie après chimiothérapie. À partir de 2018, l'arrivée de plusieurs biosimilaires (Pelgraz®, Pelmeg®, etc.) a ouvert la concurrence entraînant une baisse progressive du prix du Neulasta®. Dans le secteur hospitalier, où l'achat se fait par appels d'offres, certains établissements ont obtenu des rabais allant de 30 % à plus de 50 % pour certains biomédicaments de même classe. En officine, les biosimilaires du pegfilgrastim ont été lancés à un tarif nettement inférieur au prix originel. Comme l'illustre le Tableau I, le Neulasta® a lui-même fait l'objet de révisions tarifaires successives, subissant encore une baisse en 2024 (51–54). Cet exemple démontre l'effet de la concurrence : l'entrée des biosimilaires conduit progressivement à une diminution du coût global pour l'Assurance maladie et du reste à charge pour les patients.

Tableau I : Évolution du prix du Neulasta® et ses biosimilaires au cours du temps

Médicament - date	PPTC
Neulasta® - décembre 2011	1 070,77 €
Neulasta® - octobre 2018	790,18 €
Biosimilaires (Pelgraz®) - octobre 2018	601,96 €
Neulasta® - mai 2024	576,99 €
Biosimilaires - février 2024	435,14 €

PPTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

3. Conséquences d'une adoption insuffisante

Une adoption insuffisante des biosimilaires aurait des répercussions négatives sur le système de santé. Du point de vue financier, un faible taux de pénétration des biosimilaires se traduit par un surcoût évitable important pour l'Assurance maladie. Dans un contexte de déficit persistant de la branche maladie (21 milliards d'euros en 2022), ne pas atteindre le taux de pénétration cible de 80 % des biosimilaires signifie renoncer à environ 100 millions d'euros d'économies par an actuellement (46).

Ces ressources financières, faute d'être libérées, auraient pourtant pu être réinvesties dans d'autres domaines. Cette opportunité manquée accroît mécaniquement la pression sur les budgets de la Sécurité sociale. Les dépenses élevées qui persistent sur les biomédicaments princeps (faute de recours aux alternatives moins coûteuses) peuvent conduire les pouvoirs publics à prendre des mesures contraignantes : critères de remboursement plus stricts, quotas ou retards d'accès pour certains traitements très onéreux. Les autorités de santé soulignent d'ailleurs que l'adoption large des biosimilaires est devenue un facteur de plus en plus critique pour la soutenabilité des systèmes de soins dans le contexte économique actuel (46).

Il est important de comprendre que l'usage des biosimilaires dépasse la seule question de l'économie. En effet les économies ainsi dégagées peuvent financer des thérapies innovantes très coûteuses (anticorps bispécifiques, CAR-T cells, etc.) et étendre l'accès aux patients jusque-là exclus pour des raisons budgétaires (prise en charge des maladies orphelines à plusieurs dizaines de milliers d'euros, déploiement de protocoles dans les zones rurales, assouplissement des critères de prise en charge). Inversement, chaque euro supplémentaire versé aux produits de référence, faute de biosimilaires, prive le système de santé d'économies indispensables pour soutenir et développer la prochaine génération de traitements, rompant ainsi le cercle vertueux attendu.

Les conséquences touchent également le dynamisme de la R&D pharmaceutique. Sans concurrence des biosimilaires, les laboratoires détenteurs du biomédicament de référence disposent d'une rente prolongée sur leurs anciens biomédicaments, ce qui peut réduire l'incitation à innover. La concurrence des biosimilaires pousse au contraire les industriels à développer de nouveaux produits ou des améliorations (formulations innovantes, nouvelles indications, voies d'administration optimisées) pour conserver la compétitivité.

En outre, un faible niveau d'adoption des biosimilaires risque de maintenir le marché sous le contrôle d'un nombre restreint de fabricants, ce qui limite la concurrence et accroît la vulnérabilité en cas de rupture d'approvisionnement. À l'hôpital, si un ou deux biosimilaires emportent la quasi-totalité des appels d'offres, le départ de concurrents jugés insuffisamment rentables pourrait être observé. À terme, cette situation pourrait réduire les économies potentielles, couplée à un risque élevé de rupture de stock si un seul biomédicament domine le marché.

De plus, les prochaines années verront l'expiration des brevets de nombreux biomédicaments, suscitant l'arrivée potentielle d'un vaste éventail de biosimilaires. Plus d'une centaine de médicaments biologiques perdront leur exclusivité d'ici à 2032 en Europe, ouvrant la voie à d'importantes opportunités d'économies supplémentaires. Néanmoins, si certaines baisses de prix paraissent importantes, elles ne concerneront pas tous les biomédicaments.

Les molécules à faible volume de ventes n'ont souvent pas de *pipeline* de développement sur le biosimilaire, faute d'attractivité économique ou d'un cadre suffisamment incitatif. Selon certaines projections, plus de 70 % des produits biologiques qui perdront leur brevet d'ici 2030 n'ont pas de concurrent biosimilaire annoncé, ce qui limitera d'autant la maîtrise des coûts dans certains segments thérapeutiques. Dans la mesure où l'adoption rapide des biosimilaires constitue un levier crucial pour libérer des marges de financement et améliorer l'accès aux thérapies innovantes, il importe d'anticiper cette nouvelle vague d'expiration des brevets afin d'éviter un « vide » concurrentiel et de garantir la soutenabilité du système de santé sur le long terme (46,55).

II. Adoption des biosimilaires

A Switch versus biosubstitution

Avant d'aborder en détail les notions fondamentales d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution, il est nécessaire de clarifier les différents concepts apparus avec l'essor des médicaments biosimilaires.

Ces notions, encore relativement récentes, ne disposent pas de définitions uniformes. Ainsi chaque instance : l'OMS, l'EMA, la FDA (Food and Drug Administration) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) peuvent adopter différentes approches pour décrire le remplacement d'un biomédicament par un autre, comme cela est présenté dans l'Annexe 3 : Définitions des termes d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution selon les instances de santé.

Cette thèse s'appuiera principalement sur le cadre proposé par l'EMA en 2019 (56), qui définit l'interchangeabilité comme la possibilité de remplacer un médicament par un autre, attendu pour offrir le même effet clinique, et distingue deux situations :

Le switch : lorsque le prescripteur décide d'échanger un médicament contre un autre équivalent.

La biosubstitution ou substitution automatique, lorsque le pharmacien délivre un médicament équivalent et interchangeable, sans consultation du médecin.

Tableau II : Synthèse des notions d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution

Interchangeabilité	
Possibilité d'échanger un biomédicament ou un biosimilaire par un équivalent avec les mêmes effets cliniques	
Switch Acte du médecin Lors de la prescription Dans la pratique retrouvée aussi sous le terme d'interchangeabilité	Biosubstitution Acte du pharmacien Lors de la délivrance

1. Switch

Le switch consiste à pouvoir permuter lors de la prescription, sans conséquence clinique négative, un biomédicament de référence et son équivalent biosimilaire, ainsi que deux biosimilaires entre eux. Elle s'appuie sur le principe de non nocivité, c'est-à-dire à la fois l'absence d'augmentation du risque d'événements indésirables et l'absence de perte d'efficacité suite au passage d'un produit à l'autre.

En pratique, la notion d'interchangeabilité recouvre plusieurs réalités, d'une part la primo-prescription d'un biosimilaire, sans jamais avoir reçu le produit de référence. Cela ne pose généralement pas de problème, puisqu'il s'agit simplement de choisir un traitement approuvé. Le patient n'est alors pas confronté à la complexité des notions de biomédicaments et bioéquivalence mais il reçoit un traitement prescrit par son médecin.

D'autre part, l'interchangeabilité consiste également dans le switch en cours de traitement, qui suscite généralement davantage d'inquiétude chez les patients et les prescripteurs, car le remplacement du produit familier par un autre modifie leurs repères et habitudes thérapeutiques.

Les débats autour de l'interchangeabilité ont d'abord porté sur la crainte d'éventuelles différences immunologiques ou pharmacocinétiques entre le biomédicament de référence et le biosimilaire. Toutefois, les données cliniques et les données en conditions réelles de soins ont progressivement levé ces inquiétudes. En effet plusieurs essais randomisés contrôlés et des suivis en vie réelle, menés dans diverses pathologies, ont validé la sécurité et l'efficacité du switch vers des biosimilaires (57–59).

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire repose sur la démonstration d'une qualité, d'une sécurité et d'une efficacité équivalentes au biomédicament de référence. De multiples études, dont une méta-analyse de 2023, n'ont révélé aucune différence clinique ou immunologique entre les patients lors du passage du médicament originel à son biosimilaire (60).

2. Biosubstitution

a) Définition

La biosubstitution est l'acte par lequel le pharmacien, au moment de la délivrance, substitue un médicament biologique par un biosimilaire équivalent, ou un biosimilaire par un autre appartenant au même groupement de référence (liste constituée du médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires, pouvant être consultée sur le site de l'ANSM). Cette substitution se fait sans solliciter préalablement l'accord du prescripteur, mais la réglementation impose au pharmacien de l'informer a posteriori.

Bien que la littérature clinique n'ait pas mis en évidence de surrisque d'immunogénicité ou de perte d'efficacité, plusieurs acteurs (associations de patients, médecins) réclament un encadrement strict, voire l'exclusion temporaire de certaines molécules, invoquant la traçabilité et la prudence requise face à une technologie encore récente. Ces considérations expliquent la prudence historique des autorités de santé vis-à-vis de la biosubstitution.

b) Réticence des acteurs

Lors d'une rencontre organisée en 2021 par le *think tank* biosimilaires de l'agence Nile, un profond clivage s'est dessiné entre la volonté collective de promouvoir l'usage des biosimilaires et la méfiance persistante à l'égard de leur substitution officinale (61). Les représentants médicaux présents ont exprimé une opposition ferme à ce mécanisme, en particulier pour les traitements biologiques complexes. Le président de la Confédération des syndicats médicaux français (CSMF) a insisté pour que toute décision de changement de médicament (le switch) reste réservée au prescripteur, seul à même d'évaluer l'état du patient et d'ajuster son traitement. Une position largement partagée par d'autres structures comme Spécialistes-CSMF, Le Bloc ou l'Union française pour une médecine libre, régulièrement en désaccord avec toute mesure qui affaiblirait le rôle du médecin dans la prise en charge.

Les arguments avancés tournent autour de trois grands risques : la perte de traçabilité, l'effet nocebo (abordé plus en détail dans la suite), et la désinformation, notamment si le patient découvre à la pharmacie que son traitement a été changé sans en avoir discuté avec son médecin.

En parallèle, une tribune commune signée par treize associations de patients atteints de pathologies chroniques (AFA Crohn RCH France, ANDAR, AFL+, France Psoriasis, France Spondyloarthrites, Ellye, Fédération Française des Diabétiques, Kourir, Sep'Avenir, Lupus France, ACS, Spondyl'action) manifeste la même inquiétude (62). Pour ces associations, le traitement n'est pas un simple protocole médicamenteux : il fait partie intégrante du quotidien du patient, un « compagnon de vie » qui demande du temps pour être compris, accepté, intégré. Modifier ce traitement sans explication ni préparation, uniquement pour des raisons logistiques ou économiques, risque de générer de la méfiance, refus ou mauvaise observance.

Certaines associations s'inquiètent également des variations dans les dispositifs d'injection, qui peuvent compliquer l'usage quotidien et accentuer les risques de mésusage, surtout si aucune formation spécifique n'est assurée à l'officine.

Bien que l'intérêt médical et économique des biosimilaires fasse largement consensus, notamment en matière d'accessibilité et de maîtrise des dépenses publiques, la substitution automatique en officine demeure une ligne rouge pour une majorité d'acteurs. Médecins comme associations de patients alertent sur les risques d'un passage en force, non pas au nom d'une défiance envers les biosimilaires eux-mêmes, mais en raison des conditions concrètes de leur mise à disposition. Les sections suivantes exploreront les leviers possibles pour favoriser leur usage sans compromettre la continuité du suivi thérapeutique, ni la sécurité des patients.

B Autorités de santé mondiales, Européennes et nationales

1. Position de l'EMA et de l'OMS

L'EMA considère que les biosimilaires autorisés en Europe présentent la même efficacité, la même sécurité et la même immunogénicité que les biologiques de référence.

En 2022, elle a réaffirmé de façon explicite qu'ils sont interchangeables avec leur produit princeps, s'appuyant sur plus d'un million d'années-patient de suivi sans perte d'efficacité, ni signal d'alerte (63). Dans cette optique, les efforts européens se concentrent sur l'établissement d'un cadre réglementaire robuste et sur des actions de communication/formation : l'EMA et la Commission européenne ont ainsi publié des guides destinés aux professionnels de santé afin de renforcer la confiance dans les biosimilaires (56,64).

De son côté, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini des lignes directrices visant à assurer la qualité et l'efficacité des biosimilaires. Elle ne préconise pas de position unifiée sur la substitution automatique, considérée comme relevant de la compétence des autorités nationales, et privilégie plutôt des démarches globales (par exemple les achats groupés) pour améliorer l'accès aux biosimilaires et optimiser les ressources de santé publique (65).

Depuis plusieurs années, chaque État expérimente ses propres modalités de promotion des biosimilaires (appels d'offres nationaux, quotas de prescription, mesures de substitution) permettant d'observer des résultats contrastés. L'analyse de ces expérimentations identifie les leviers les plus efficaces pour favoriser l'adoption rapide des biosimilaires tout en maintenant la confiance des prescripteurs et des patients.

2. Politiques nationales volontaristes

Certains pays européens ont mis en place des stratégies très incitatives, aboutissant à une adoption rapide des biosimilaires. Les États scandinaves figurent parmi les plus avancés. En Norvège, un appel d'offres national en 2015 pour l'infliximab a abouti à l'achat du biosimilaire à un prix 72 % inférieur au prix catalogue du produit de référence. Ce dispositif de mise en concurrence agressive s'est traduit par une pénétration extrêmement rapide du biosimilaire d'infliximab. De même, le Danemark organise des appels d'offres hospitaliers nationaux permettant d'atteindre une quasi-substitution complète pour certains anticorps monoclonaux. Par exemple, pour les anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab), le Danemark a atteint 96 % d'utilisation de biosimilaires, et la Norvège environ 81 %, alors que la plupart des autres pays européens étaient encore sous les 50 % dans ces classes thérapeutiques sur la même période (66,67).

Le Royaume-Uni a également obtenu des résultats remarquables grâce à une stratégie volontariste du NHS (National Health Service). Des objectifs nationaux ambitieux ont été fixés (par ex. au moins 90 % des nouveaux patients sous le traitement biologique le plus efficace, souvent un biosimilaire, dans les 3 mois suivant son lancement, et 80 % des patients déjà traités migrés en 12 mois). En pratique, dès 2017 le NHS rapportait un taux moyen d'environ 80 % d'utilisation du biosimilaire d'infliximab en Angleterre, certains hôpitaux atteignant presque 100 % de patients migrés (68).

Certains États ont choisi d'autoriser le pharmacien à pratiquer la biosubstitution. C'est notamment le cas de la France et de l'Allemagne. À l'inverse, d'autres pays ont écarté la biosubstitution ou n'ont jamais légiféré pour l'encadrer, privilégiant le switch sur décision médicale. L'Italie, par exemple, s'est montrée réticente à toute forme de substitution automatique craignant un manque d'adhésion des prescripteurs. L'Agence européenne ne formule pas de recommandation explicite pour ou contre la biosubstitution en officine.

3. Politiques nationales plus prudentes

À l'inverse, d'autres pays européens ont connu une pénétration des biosimilaires plus lente en raison de politiques moins incitatives ou de réticences des acteurs de santé. Par exemple, l'Irlande affichait un retard notable sur certains produits : en 2018, seulement 27 % des prescriptions de filgrastim y utilisaient un biosimilaire, alors que 16 pays européens dépassaient déjà les 90 % (67).

En France, il y a eu une adoption à deux vitesses. En 2021, seuls 30 % des prescriptions de biomédicaments en médecine de ville correspondaient à des biosimilaires, contre près de 70 % dans le secteur hospitalier (40). À l'hôpital, cette forte utilisation s'explique par des mécanismes de financement et de gouvernance spécifiques : soumis à une enveloppe budgétaire fermée, les établissements de santé sont incités à privilégier les options les moins coûteuses pour préserver leurs ressources. De plus, les appels d'offres groupés, négociés à l'échelle nationale ou régionale, mettent en concurrence les médicaments biologiques d'origine et leurs versions biosimilaires, favorisant l'adoption rapide du moins cher.

En revanche, en médecine de ville, le taux de prescription de biosimilaires reste plus faible. Cette différence s'explique notamment par l'absence de contraintes ou d'incitations financières pour les médecins généralistes ou spécialistes libéraux, qui ne perçoivent pas toujours l'impact économique direct de leurs prescriptions. Pour remédier à ces freins, des campagnes de sensibilisation, soutenues par l'ANSM et l'Assurance Maladie, cherchent aujourd'hui à mieux informer les professionnels de santé libéraux. Par ailleurs, l'impossibilité de la biosubstitution à l'officine limitait également la marge de manœuvre des pharmaciens.

En Italie et en Espagne, l'adoption fut d'abord timide avant de s'accélérer grâce à des campagnes d'information et à des mesures locales (appels d'offres régionaux, recommandations professionnelles, etc.). À titre d'illustration, l'Italie a laissé ses régions organiser la promotion des biosimilaires : certaines ont instauré des quotas ou demandé aux médecins de justifier toute prescription du princeps plus coûteux (67).

4. Synthèse

Au regard de l'expérience européenne, deux observations majeures se dégagent. D'abord, un cadre réglementaire clair, reconnu par les autorités de santé (EMA, OMS), apparaît indispensable pour établir la confiance autour des biosimilaires. Ensuite, lorsque les pouvoirs publics fixent des objectifs chiffrés, organisent des campagnes d'information et impliquent étroitement les cliniciens dans la transition, l'adoption atteint rapidement des seuils élevés. À l'inverse, en l'absence de mesures cohérentes, la pénétration des biosimilaires reste limitée, notamment en médecine de ville.

C Expérimentation française sur le filgrastim et le pegfilgrastim

1. Mise en place de l'expérimentation

Une expérimentation en matière de politique de santé vise à évaluer, sur un échantillon circonscrit, l'impact d'une nouvelle mesure avant d'envisager son déploiement national. Ce procédé garantit une évaluation rigoureuse des bénéfices, risques et obstacles éventuels, en condition réelle.

Comme ce fut le cas pour la vaccination antigrippale par le pharmacien, d'abord introduite dans quelques régions seulement, permettant de recueillir un retour d'expérience solide et d'effectuer des ajustements avant d'étendre la pratique à l'échelon national.

En France, l'expérimentation de la biosubstitution n'a été mise en œuvre qu'après plusieurs années de débats. Un premier essai d'ouverture législative date de la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité sociale) de 2014 (69), qui prévoyait la possibilité de substitution biosimilaire lors de l'initiation d'un traitement si un cadre réglementaire était défini, donc sans changer le traitement en cours de route mais pouvoir faire une biosubstitution initiale sans reconsultation du médecin. Cependant cette disposition n'a pas été acceptée.

Ce n'est qu'avec la LFSS de 2022 que la France a relancé la biosubstitution de façon encadrée. Le Code de la santé publique a ainsi été complété pour autoriser le pharmacien, par dérogation, à substituer un biosimilaire au médicament biologique prescrit. Néanmoins cela a été limité uniquement pour les groupes biologiques figurant sur une liste fixée par arrêté ministériel (70).

En France, après l'avis favorable de l'ANSM, il a été décidé d'opter d'abord pour une liste de seulement deux molécules biosubstituables : le filgrastim et le pegfilgrastim (71). Ces deux facteurs de croissance hématopoïétique, utilisés notamment en cancérologie pour prévenir la neutropénie, disposaient de plusieurs biosimilaires sur le marché depuis quelques années. L'objectif était de tester la substitution sur un terrain jugé favorable (produits à usage relativement court terme, équivalence bien documentée, prescripteurs déjà sensibilisés aux biosimilaires dans ce domaine).

L'encadrement de cette expérimentation fixé par arrêtés est très strict. En effet le pharmacien ne peut substituer que par un biosimilaire appartenant au même groupe biologique similaire que le produit prescrit (groupe défini par l'ANSM, regroupant un biologique de référence et ses biosimilaires). De plus, le prescripteur ne doit pas s'y être opposé : s'il estime médicalement que le patient doit recevoir spécifiquement le biologique ou un biosimilaire spécifique, il peut exclure la substitution en inscrivant la mention « non substituable ».

Parallèlement à ces préoccupations médicales, la biosubstitution ne doit entraîner aucun surcoût pour l'Assurance Maladie. Le prix du biosimilaire délivré doit être inférieur ou égal au prix du produit le plus onéreux du même groupe (71).

En pratique, les tarifs des biosimilaires concernés étaient déjà alignés sur celui du biomédicament d'origine, éliminant tout risque de surcoût.

Une fois ces conditions remplies, si le pharmacien effectue la biosubstitution, il doit assurer une information et une traçabilité rigoureuses. Cela se traduit d'une part en inscrivant sur l'ordonnance le nom du médicament biosimilaire délivré et d'autre part en informant le patient et le médecin de la substitution effectuée, tout en veillant à enregistrer le nom et le numéro de lot du biosimilaire dispensé (afin de garantir la traçabilité en cas de pharmacovigilance).

De plus, il est à noter que contrairement à la substitution générique, le tiers-payant reste applicable même si le patient refuse le biosimilaire proposé et donc la biosubstitution. Notons que la loi française n'a pas formellement limité la substitution à la primo-prescription.

Le texte permet la substitution « en début ou en cours de traitement ». Toutefois, en pratique l'ANSM recommande de maintenir la continuité du traitement avec le même médicament une fois la substitution réalisée, afin d'éviter des alternances multiples qui pourraient générer de la confusion ou compliquer le suivi (72).

2. Premiers résultats de l'expérimentation

Il est à noter que le filgrastim disposait déjà d'un usage quasi-exclusif de biosimilaires avant même la substitution officinale (95% de biosimilaire en avril 2022). Dans ce contexte, l'apport de la biosubstitution par le pharmacien sur cette molécule a été négligeable. En revanche, pour le pegfilgrastim, dont la part de marché des biosimilaires était inférieure (environ 77 % des délivrances en ville en avril 2022), l'expérimentation a produit un effet perceptible. En l'espace de quatre mois, une progression de la pénétration des biosimilaires de pegfilgrastim a été constatée, le taux passant à 79,5 % fin août 2022, soit un gain d'environ 2,5 points. Ce léger accroissement suggère que des pharmaciens ont commencé à exercer ce droit de substitution pour le pegfilgrastim, contribuant ainsi à accroître l'usage de ses versions biosimilaires (73).

Malgré cette progression modérée pour le pegfilgrastim, le bilan global de la substitution officinale de biosimilaires s'avère encore limité. L'expérimentation a surtout permis de confirmer l'absence d'obstacle majeur à la substitution officinale pour ces produits et aucun signal de pharmacovigilance notable démontrant la faisabilité d'une telle démarche. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Ils ont toutefois servi de base pour envisager l'extension du dispositif à d'autres médicaments biologiques, dans un cadre réglementaire et pratique strictement encadré.

Par ailleurs, il importe de souligner qu'au-delà de la substitution officinale, d'autres mécanismes incitatifs destinés à favoriser l'adoption des biosimilaires ont également été mis en œuvre (74). Par exemple, certaines incitations financières ou conventions avec les prescripteurs, des campagnes d'information auprès des professionnels de santé et du grand public, et la révision de certains tarifs de remboursement peuvent également jouer un rôle dans l'augmentation progressive du taux d'utilisation des biosimilaires.

Dans ce contexte, il est donc délicat d'attribuer l'évolution observée uniquement à la mise en place de la biosubstitution.

Enfin, il convient de noter que les données officielles ou rapports portant spécifiquement sur les résultats de cette expérimentation demeurent rares, ce qui limite les conclusions qu'il est possible d'en tirer. Les autorités de santé n'ont pas encore publié de synthèse publique détaillée de l'impact chiffré du dispositif, et les retours se concentrent davantage sur l'absence de signaux de pharmacovigilance ou sur quelques statistiques de parts de marché. Cette absence de documentation officielle exhaustive rend difficile une évaluation précise du rôle et de la portée réels de la biosubstitution dans l'adoption accrue des biosimilaires en France.

3. Vers une extension automatique

Cependant, à la suite de cette expérience, une extension progressive de la biosubstitution est prévue dans le PLFSS pour 2025. Cette mesure marque un changement pour cette expérimentation : passant d'une approche par liste positive (seuls les produits listés étaient biosubstituables) vers une approche par liste négative où tout biologique devient substituable par défaut, sauf s'il figure parmi la liste d'exclusion publiées par l'ANSM.

Concrètement, l'article 77 du PLFSS 2025 modifie le Code de la santé publique pour instaurer une autorisation automatique de substitution au bout d'un an (anciennement deux ans dans le PLFSS 2024) suivant l'arrivée des premiers biosimilaires d'un groupe, sauf opposition des autorités (75,76).

La mesure peut se résumer ainsi : dès la mise sur le marché remboursé d'un premier biosimilaire dans un groupe biologique donné, la liste des produits que le pharmacien est autorisé à substituer s'élargit de plein droit un an plus tard, à moins que l'ANSM ne rende un avis défavorable avant l'expiration de ce délai. (72,77).

En 2022 l'ANSM a d'ores et déjà indiqué des limitations pour certaines classes sensibles, en rendant un avis défavorable à ce stade pour la substitution des hormones de croissance, compte tenu des enjeux spécifiques (population pédiatrique). Ces hormones figureraient sur une liste négative excluant leur substitution, du moins tant que les conditions d'un usage en toute confiance ne sont pas réunies (78).

En février 2024, l'ANSM a mis en place un Comité scientifique temporaire chargé de définir les « Conditions de substitution des différents groupes de biologiques similaires » (79). Sur la base des travaux de ce comité rassemblant experts, professionnels et associations de patients, l'ANSM a rendu progressivement des avis pour divers médicaments biologiques. Faisant suite à un avis de « non opposition », un arrêté du 31 octobre 2024 a déjà ajouté une troisième molécule substituable à la liste : le ranibizumab, utilisé en ophtalmologie pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge) notamment, dont le biologique de référence Lucentis® est concurrencé par plusieurs biosimilaires (Byooviz®, Ranivisio® et autres) (80). Ce groupe a pu être intégré après environ deux ans de commercialisation des premiers biosimilaires (Ranivisio® ayant été lancé mi-2022).

Plus récemment, le 20 février 2025, un nouvel arrêté vient confirmer l'élargissement de la liste des médicaments substituables en intégrant six autres groupes de produits biologiques, portant à un total de neuf produits biosubstituables.

D Effet nocebo

1. Définition et mécanismes sous-jacents

L'effet nocebo désigne l'apparition d'effets négatifs (symptômes, effets indésirables, aggravation perçue) qui ne résultent pas de l'action pharmacologique du traitement, mais des attentes négatives du patient (81). En ce sens, il est l'inverse de l'effet placebo, où des anticipations positives aboutissent à une amélioration clinique. Bien que ses origines soient psychologiques, l'effet nocebo se manifeste par des phénomènes physiologiques réels et peut compromettre l'efficacité des traitements, en particulier pour des médicaments complexes tels que les biomédicaments et les biosimilaires (82).

Des recherches en neuroimagerie confirment que l'anticipation négative, accompagnée de stress et d'anxiété, engendre des modifications mesurables dans l'activité cérébrale (notamment dans l'hippocampe), annulant parfois l'effet attendu d'un traitement actif. Ainsi, une croyance négative, même infondée, se traduit par une réponse neurobiologique concrète. Par exemple, chez des volontaires soumis à une stimulation douloureuse, le fait de les convaincre par suggestion que l'analgésique administré serait inefficace a complètement aboli l'effet analgésique d'un opioïde.

Sur le plan psychologique, l'effet nocebo repose largement sur un conditionnement négatif : des vécus antérieurs défavorables, associés à des croyances alarmistes, nourries par des suggestions verbales ou le relais médiatique, induisent un terrain anxieux qui accroît la probabilité de réactions défavorables lors de futurs traitements. Dans un état de doute, le patient présente un ressenti négatif, du pessimisme et du découragement, ce qui peut freiner son adhésion au traitement et amplifier les effets attendus. À l'inverse, avec une disposition plus optimiste, tournée vers les bénéfices attendus, le patient semble plus persévérant et confiant, renforçant la réceptivité thérapeutique (83). Intégrer la dimension psychologique dans l'acte pharmaceutique ne relève pas uniquement de l'empathie, mais constitue le socle sur lequel repose l'efficacité du traitement.

2. Impact sur l'adoption des biosimilaires

Dans le cadre des médicaments biosimilaires, l'effet nocebo représente un enjeu majeur. En effet, même si l'équivalence d'efficacité et de sécurité entre le biomédicament de référence et son biosimilaire est solidement établie, ignorer le potentiel effet nocebo peut non seulement nuire au patient mais aussi à terme compromettre l'acceptation des biosimilaires, tant par les patients que par les soignants.

Plusieurs études présentées ci-après viennent illustrer concrètement ce phénomène et ses répercussions, notamment sur l'adhésion thérapeutique.

a) Présentation de ces études

La première, une étude française observationnelle dite de "vraie vie", avec une biosubstitution systématique chez 260 patients atteints de maladies chroniques inflammatoires (notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite et maladies inflammatoires intestinales) de l'infliximab princeps vers son biosimilaire a rapporté 23% d'interruptions de traitement dans les mois suivant le switch, principalement pour inefficacité ressentie.

Or, chez ces patients, aucune aggravation objective de la maladie n'a été constatée après la substitution (les indices d'activité clinique et les marqueurs biologiques sont restés stables, de même que les taux sanguins d'infliximab) et aucun effet indésirable grave n'a été signalé (84).

Une seconde étude multicentrique européenne portant sur 476 patients atteints également de maladies inflammatoires intestinales (Crohn et rectocolite) a montré un taux de rechute clinique plus élevé après passage du Remicade® au biosimilaire CT-P13, comparé à un groupe de patients similaires traités sous Remicade®. Cette augmentation des symptômes cliniques n'était pas corrélée à une hausse des marqueurs objectifs d'inflammation, ce qui suggère fortement l'implication d'un effet nocebo dans ces rechutes.

En effet, bien que le risque de “poussée” apparaisse environ triplé après switch dans cette cohorte, aucun signe biologique n’expliquait une telle différence (85).

Une troisième publication de 2018, d’une revue systématique, considérée comme la référence méthodologique la plus solide, met particulièrement en évidence la divergence de résultats entre études en double aveugle et études en ouvert pour le switch du biomédicament princeps vers un biosimilaire.

Après avoir recensé 31 essais (portant sur 3 271 patients au total), les auteurs ont relevé un taux médian d’interruptions pour tout motif presque deux fois plus élevé en conditions ouvertes (où le patient a connaissance du switch) qu’en conditions double aveugle (où le patient ignore qu’il reçoit un biosimilaire), avec 14,3% contre 6,95 %, sans qu’aucune différence pharmacologique ou clinique ne justifie cet écart. De même, les arrêts pour effets indésirables ont atteint 5,6 % en ouvert, contre 3,1 % en double aveugle (86).

b) Synthèses des conclusions

Au total, ces trois études (française, multicentrique européenne et revue systématique) convergent vers le même constat : un plus grand nombre d’interruptions de traitement, de rechutes cliniques ou d’effets indésirables a été signalé chez les patients switchés vers un biosimilaire. Ce phénomène ne semble pas être expliqué par une moindre efficacité ou une tolérance dégradée du produit. Au contraire, l’ensemble des marqueurs objectifs (indices d’activité, paramètres biologiques, immunogénicité) reste, dans la plupart des cas, inchangé. Ainsi, cette discordance entre ressenti clinique et données biologiques suggère fortement un effet nocebo : le patient, s’attendant à un médicament “moins efficace” ou “moins sûr”, développe inconsciemment des symptômes (ou amplifie des manifestations préexistantes) qui entraînent l’arrêt du biosimilaire.

Compte tenu de la robustesse des données et du consensus émergeant autour de l’effet nocebo dans les études citées, il apparaît que l’acceptation des biosimilaires en pratique clinique dépend autant de facteurs psychosociaux et de communication que d’arguments strictement scientifiques. L’enjeu n’est donc plus de démontrer la parfaite équivalence pharmacologique, déjà solidement établie, mais bien de prendre la mesure des attentes négatives susceptibles d’engendrer de réels échecs thérapeutiques, d’où l’importance d’une communication rassurante et détaillée entre le professionnel de santé et le patient.

De fait, l’effet nocebo constitue un défi majeur pour les professionnels de santé et les autorités, car il peut compromettre la diffusion à grande échelle des biosimilaires. La définition et la mise en œuvre de stratégies pour limiter l’impact de cet effet s’imposent donc comme une nécessité.

3. Stratégies pour limiter l’impact du nocebo

a) Information et éducation des patients

L’idée d’annoncer directement aux patients la possibilité d’un effet nocebo pouvant jouer directement sur l’apparition de symptômes négatifs ou de réactions adverses s’est posée et plusieurs études en ont évalué l’impact.

Un consensus semble émerger, informer les patients sur l'existence des effets contextuels (placebo et nocebo) de façon adaptée pourrait être bénéfique en pratique clinique, en réduisant les effets indésirables subjectifs superflus sans augmenter l'anxiété, et en améliorant potentiellement son adhérence. Concrètement, il s'agirait de l'avertir que « *le mental et les attentes peuvent influencer l'efficacité d'un traitement et les effets ressentis* », sans nécessairement employer des termes techniques. Il est conseillé d'insister sur les aspects positifs (les bénéfices attendus, la probabilité élevée de bien le tolérer) afin de promouvoir un effet placebo, tout en mentionnant les effets secondaires d'une manière équilibrée (fréquences, gravité) pour minimiser le nocebo (87).

La connaissance de cet effet nocebo peut aider à dédramatiser certaines sensations et encourager le patient à communiquer ouvertement, au lieu d'abandonner sa médication en silence par crainte. De plus, des experts en éthique médicale et en psychologie de la santé recommandent aujourd'hui d'inclure une explication sur les effets placebo/nocebo lors de la communication avec le patient. Cette recommandation doit toutefois être adaptée au contexte et au profil de chacun (88).

Cependant, une limite à l'information ouverte de cet effet tient à la potentielle mésinterprétation de la part du patient. Une mauvaise explication pourrait être mal interprétée et l'amener à comprendre que "tout est dans la tête". De plus, un autre risque serait d'attribuer à tort des symptômes du fait de l'effet nocebo, pouvant faire passer à côté d'un véritable effet indésirable sérieux. La communication doit donc être nuancée, reconnaître que le médicament peut causer des effets indésirables authentiques, tout en expliquant que l'anxiété peut parfois amplifier ou générer des sensations bénignes. (89)

L'Annexe 4 présente différents exemples, adaptés de l'article *The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy*, illustrant la manière dont la communication entre le patient et le clinicien peut soit induire, soit atténuer un effet nocebo lors du passage d'un médicament biologique princeps à un biosimilaire (82).

b) Participation active du patient

Ensuite, il est essentiel d'impliquer le patient dans le processus de décision thérapeutique. Une approche de décision partagée peut considérablement réduire l'effet nocebo. Donner un rôle actif et un certain contrôle au patient (par exemple, planifier avec lui le suivi post-switch, et le rassurer sur le fait qu'en cas de problème sérieux il peut choisir de revenir au biomédicament de référence) aide à instaurer un climat de confiance. En effet, ne pas se sentir contraint réduirait l'effet nocebo. Et à l'inverse, des patients privés de choix, par exemple lors d'un changement imposé sans explication, rapportent significativement plus d'effets indésirables (90).

Parallèlement, plusieurs recherches soulignent l'influence de caractéristiques individuelles, telles que l'anxiété ou la disposition à amplifier les sensations corporelles. Ainsi, un patient présentant un terrain anxieux ou une sensibilité accrue à la douleur est plus susceptible d'interpréter des sensations banales comme des signaux alarmants, renforçant alors ses craintes vis-à-vis du biosimilaire. La peur des gestes médicaux et une perception pessimiste de la maladie peuvent, elles aussi, déclencher un cercle vicieux « nocebogène » qui accentue l'anticipation des effets indésirables(91).

Ainsi, selon le principe hippocratique « *primum non nocere* », il devient indispensable pour le médecin de moduler son discours et ses décisions lorsqu'un patient présente des facteurs de risque à l'effet nocebo. Dans le même esprit, le pharmacien, soumis au serment de Galien, doit aussi se montrer vigilant lors de la biosubstitution. C'est lors du dialogue soignant-patient qu'il s'agit de vérifier que toutes les conditions de confiance, de suivi et de compréhension sont réunies avant d'effectuer le switch.

c) Formation des professionnels de santé à la communication

La formation des professionnels de santé s'articule autour de deux axes indissociables. D'une part, le socle de connaissances scientifiques et médicales doit rester clair, transparent et parfaitement harmonisé entre médecins, pharmaciens et autres acteurs du soin. Cette homogénéité garantit une explication cohérente de la nature des biomédicaments, du statut des biosimilaires et de la réalité de l'effet nocebo. D'autre part, il convient de cultiver des compétences relationnelles solides : en mobilisant l'empathie, l'écoute active et la reformulation, le soignant crée une relation psychologique sécurisante qui atténue l'anxiété du patient et limite l'impact des attentes négatives sur la tolérance du traitement.

La première dimension concerne les connaissances des professionnels de santé : il apparaît indispensable que chacun possède de solides connaissances concernant les médicaments biologiques, ainsi que la conscience de l'impact de l'effet nocebo, que ce soit dès la formation initiale à l'université mais aussi via une formation continue régulière, afin de pouvoir fournir des informations fiables et uniformes. En effet, la moindre contradiction entre le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur peut amplifier la confusion du patient et nourrir des doutes quant à la sécurité ou à l'efficacité du traitement (82). Pour éviter ces dissonances, il importe aux professionnels de santé de consulter les recommandations officielles établies par les autorités de santé, qu'elles soient nationales, européennes ou mondiale (HAS, EMA, OMS) pour s'y référer. Cette démarche garantit un haut niveau de cohérence du message transmis et limite les écarts de discours entre les différents acteurs de la prise en charge.

La seconde dimension englobe les compétences relationnelles et psychologiques, couramment désignées sous le terme *soft skills*, c'est-à-dire l'empathie, l'écoute active, la reformulation et la gestion des émotions. Au-delà de l'information scientifique, plusieurs publications insistent sur la nécessité d'un savoir-faire dans le registre de l'empathie, de l'écoute active et de la reformulation (89). Lorsque le soignant adopte une posture empathique et ouverte, le patient développe un sentiment de sécurité plus marqué. Ce climat de confiance réduit le risque d'interpréter tout symptôme bénin comme un effet secondaire grave. Cette approche bien que venant avec la pratique, pourrait mériter une formation plus poussée en communication thérapeutique, voire en psychologie de la santé, afin d'acquérir les techniques adéquates pour dialoguer sans induire de suggestions négatives ou renforcer l'anxiété qui sont les deux facteurs clés pour limiter l'effet nocebo et favoriser une bonne observance.

L'Annexe 5 rassemble des recommandations de l'article « *Summary of consensus recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients* », élaborées par un collège d'experts en gastroentérologie (57).

Elles visent à orienter les acteurs de santé dans la prévention et la prise en charge de l'effet nocebo chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin traités par biosimilaires.

d) Optimisation de la relation thérapeutique

Ces différentes notions (informations positives, participation active du patient, empathie, cohérence des discours) permettent de passer d'un simple échange de renseignements à une vraie relation thérapeutique. Au-delà du contenu médical, l'objectif est de créer une atmosphère de confiance où le patient se sent reconnu et légitime dans ses inquiétudes.

III. Conclusion critique

Les travaux menés dans cette thèse, centrés sur les anticorps monoclonaux, soulignent la nature singulière des biomédicaments. Ils font apparaître un changement de paradigme : leur structure complexe et leur mode de production fondé sur le vivant rompent avec la logique de la chimie de synthèse. La sélection du clone cellulaire, la culture à grande échelle, la purification et la maîtrise des modifications post-traductionnelles exigent une surveillance accrue à chaque étape. Cette exigence stricte de contrôle qualité et de validation clinique bouleverse les standards de développement pharmaceutique et reconfigure profondément les modalités de prise en charge thérapeutique, du choix initial à la délivrance.

Les biosimilaires, bien qu'encadrés par une réglementation exigeante, restent parfois l'objet de réticences liées à leur statut de « similaire mais non identique ». Leur intégration soulève sur le terrain de nombreux obstacles : du côté des prescripteurs, freins reposant sur la variation inhérente aux biomédicaments, le risque d'immunogénicité et la crainte qu'une substitution non concertée ne perturbe le suivi thérapeutique. Pour les patients, ce sont les difficultés liées à la multiplication des noms pour un même traitement, à la variabilité des dispositifs d'administration et à la peur que des considérations économiques ne prennent le pas sur l'intérêt thérapeutique, autant d'inquiétudes susceptibles d'altérer l'adhésion au traitement et de fragiliser la relation de confiance.

Pour autant, la nécessité d'une adoption plus large des biosimilaires apparaît désormais incontournable pour l'ensemble des acteurs, tant pour garantir la soutenabilité du système de santé que pour améliorer l'accès aux biothérapies. La biosubstitution représente, dans cette perspective, un outil important à disposition du pharmacien. Toutefois, il convient de ne pas en surestimer l'impact, dont le rendement en termes d'effet reste modeste au regard de l'énergie qu'elle mobilise.

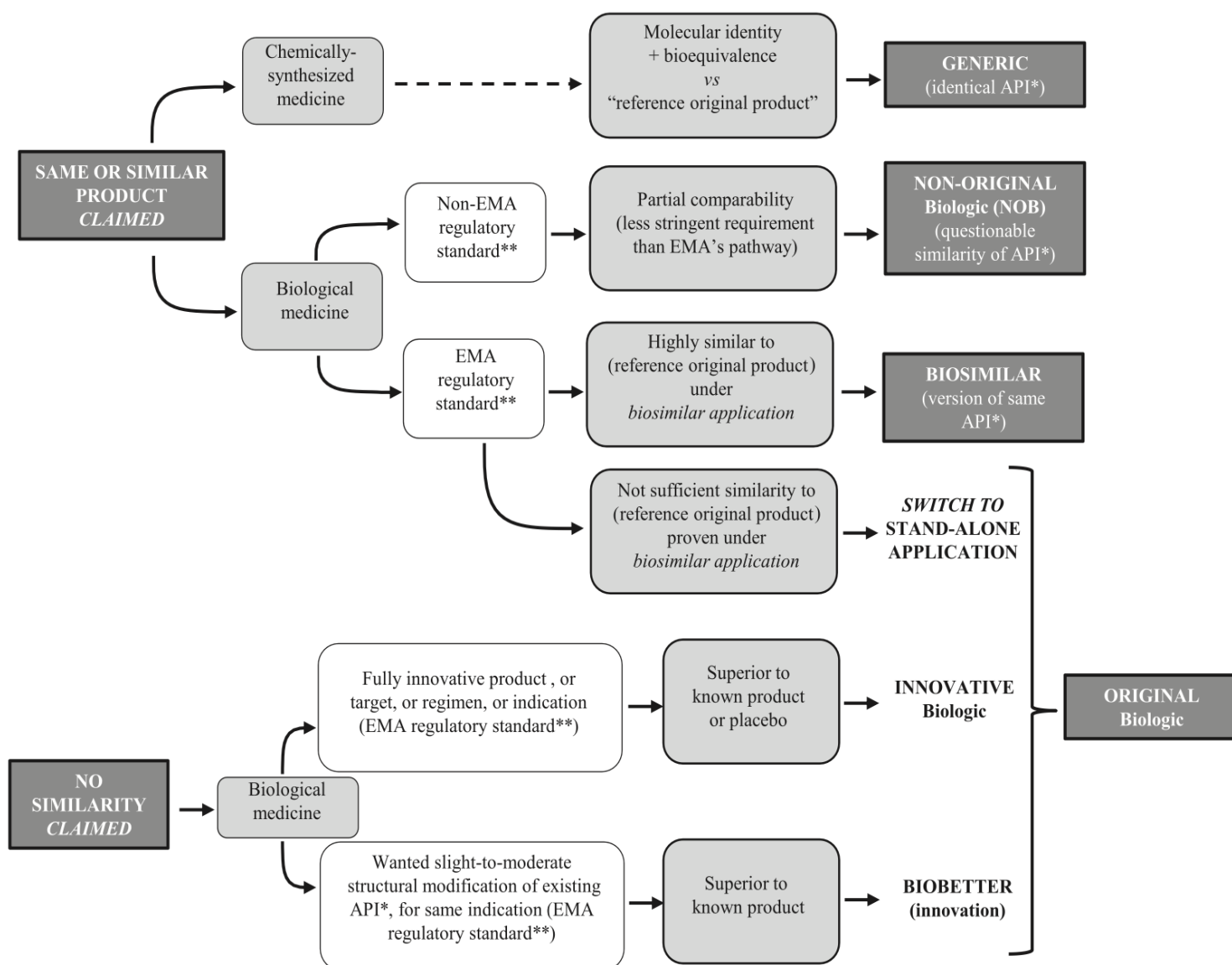
D'autres approches agissant à la source (implication des prescripteurs ou incitations financières hospitalières) permettent de meilleurs résultats. Elles facilitent une intégration plus fluide des biosimilaires, avec moins de réserves de la part des professionnels comme des patients. Il semble donc plus pertinent de considérer la biosubstitution comme un levier complémentaire, au sein d'une stratégie coordonnée et diversifiée, plutôt que comme une réponse centrale.

Dans cette optique, concentrer les efforts sur des mesures en amont, à la prescription paraît plus efficace que de s'appuyer essentiellement sur l'étape terminale de la dispensation.

Il ne s'agit donc pas de contester la légitimité du dispositif, mais d'en maîtriser les contours pour mieux en exploiter le potentiel. Le pharmacien est aujourd'hui en position de jouer un rôle central dans la diffusion encadrée des biothérapies, à condition d'anticiper les freins et de construire une relation de confiance durable avec les patients. À court terme, cela exige l'adoption stricte des outils disponibles, une vigilance soutenue et une pédagogie adaptée, tandis qu'à long terme la formation aux biomédicaments doit devenir un socle de la pratique officinale pour assurer l'intégration durable de ces thérapies dans les soins de ville.

Annexes

Annexe 1 : Guide permettant le choix de la procédure d'enregistrement selon la distinction entre génériques, NOB, biosimilaires et médicaments biologiques originaux



Pour un API (ou principe actif) chimique, la simple démonstration d'identité moléculaire et de bioéquivalence conduit à la procédure générique, tandis que pour un médicament biologique c'est la comparabilité imposée par l'EMA qui oriente soit vers le statut de biosimilaire, soit, si la similitude est jugée insuffisante, vers un dossier stand-alone valorisant une supériorité thérapeutique pour être reconnu comme produit innovant (innovative biologic ou biobetter), alors qu'en dehors du cadre EMA on parle de NON pour non-originaux biologiques.

Annexe 2 : Suffixes et infixes des anticorps monoclonaux

Suffixe	Nom anglais	Définition
-tug	<u>u</u> nmodified immunoglobulins	Immunoglobulines non modifiées, incluant les variants alléliques et glyco-ingénierie
-bart	Antib <u>o</u> dy <u>a</u> rtificial	Immunoglobulines modifiées avec mutations dans les domaines constants ou régions Fc
-mig	<u>m</u> ulti-immunoglobulin	Immunoglobulines bi- ou multispecifiques, quel que soit leur format ou leur structure.
-ment	Fragment	Fragments d'immunoglobulines monoclonales sans domaine Fc.

Infixe	Définition
-ami-	Protéine amyloïde sérique (SAP)/amyloïdose
-ba-	Bactérien
-ci-	Cardiovasculaire
-de-	Voies métaboliques ou endocriniennes
-eni-	Inhibition enzymatique
-fung-	Fongique
-gro-	Facteurs de croissance liés à la masse musculaire squelettique et aux récepteurs
-ki- *	Cytokine et récepteurs de cytokines
-ler- *	Allergène
-ne-	Neural
-os-	Osseux
-pru- *	Immunosuppresseur
-sto- *	Immunostimulant
-ta-	Tumoral
-toxa-	Toxine
-vet-	Usage vétérinaire
-vi-	Viral

* Ajout de ces infixes en 2021

**Annexe 3 : Définitions des termes d'interchangeabilité, de switch et de biosubstitution
selon les instances de santé**

Instance	Interchangeabilité	Switch	Biosubstitution
OMS (92)	Pas de définition. Cependant le Comité OMS d'experts (2021) admet que des biosimilaires de qualité peuvent être considérés comme « équivalents » au princeps.	Pas de définition. L'OMS reconnaît la possibilité de passer d'un biologiques de référence à un biosimilaire sans préjudice clinique notable, mais laisse chaque État réglementer ce changement.	Pas de définition. De plus l'OMS ne prend pas position sur la substitution officinale en pharmacie car considérée comme une compétence nationale.
EMA (56)	Interchangeabilité réfère la possibilité d'échanger un médicament par un autre si l'effet clinique attendu est équivalent.	« Switching » (ou switch) : lorsque le prescripteur décide de remplacer un médicament par un autre équivalent, dans le même objectif thérapeutique.	« Substitution (automatique) » : lorsque le pharmacien délivre un médicament équivalent et interchangeable sans consulter le prescripteur.
FDA (93)	L'interchangeabilité est un statut réglementaire spécifique : un biosimilaire « interchangeable » remplit des conditions additionnelles (études de "switch") et peut donc être substitué sans accord du prescripteur.	Pas de définition dans la loi américaine. Mais la FDA demande des données de switch (alternance de traitement) pour accorder la désignation « Interchangeable ».	La substitution automatique au niveau de la pharmacie n'est autorisée que si le biosimilaire a le statut d'« Interchangeable » reconnu par la FDA.
ANSM (40)	L'interchangeabilité est un acte médical : le prescripteur peut remplacer un biomédicament par un autre biosimilaire (ou un autre biomédicament équivalent).	En France, le switch est synonyme d'interchangeabilité. Cela réfère à une décision du médecin. Son emploi est fait de façon générale, mais n'est pas défini par un texte réglementaire.	La biosubstitution est un acte officinal : le pharmacien peut substituer un biomédicament par un biosimilaire, sans recontacter le médecin, si la loi l'autorise (liste de molécules éligibles, etc.)

Annexe 4 : Exemples tirés de l'article The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy illustrant deux formes d'interactions possibles entre patients et praticiens

A) Nocebo-inducing dialogue/effect



Nocebo-mitigating dialogue/effect



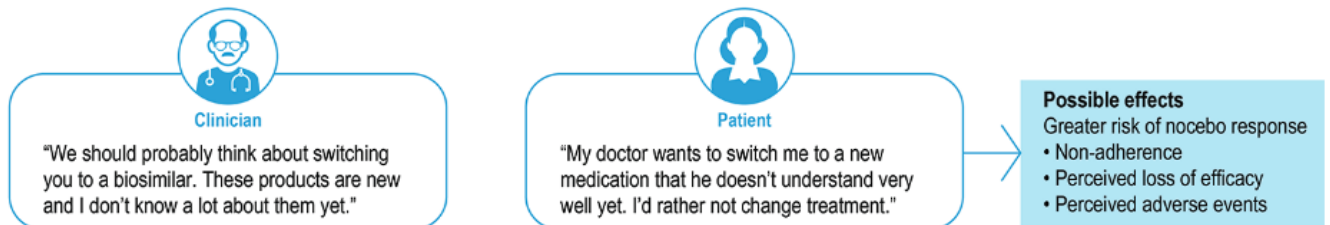
B) Nocebo-inducing dialogue/effect



Nocebo-mitigating dialogue/effect



C) Nocebo-inducing dialogue/effect



Nocebo-mitigating dialogue/effect



Annexe 5 : Recommandations consensuelles pour la prévention et la gestion de l'effet nocebo chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin traités par biosimilaires

Énoncé	Taux d'acceptation *
Déclarations générales	
1. L'effet nocebo demeure sous-estimé à l'ère des biosimilaires. Il peut survenir tant lors de l'instauration d'un biosimilaire qu'au moment d'un switch depuis un biomédicament de référence.	92 %
2. Les réactions de type nocebo vis-à-vis des biosimilaires résultent d'une interaction complexe entre des facteurs propres au patient et des mécanismes psychologiques.	77 %
3. Lors de l'utilisation d'un biosimilaire, il convient de ne pas attribuer systématiquement chaque effet indésirable au médicament, car certains d'entre eux peuvent relever du nocebo.	100 %
4. L'effet nocebo peut réduire le bénéfice financier attendu de l'utilisation des biosimilaires.	92 %
5. Tous les professionnels de santé prenant en charge des patients traités par biosimilaires doivent être sensibilisés au nocebo et adopter des stratégies visant à le minimiser.	100 %
Prévention et gestion de l'effet nocebo	
6. La relation entre patient et soignant est un facteur clé de l'acceptation des biosimilaires et limite le risque de biais négatif et d'effet nocebo.	100 %
7. Le manque de connaissance des patients quant à l'efficacité et la sécurité des biosimilaires favorise l'effet nocebo et doit donc être réduit au minimum.	92 %
8. Le manque de connaissances et les idées reçues chez les professionnels de santé au sujet de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires contribuent à l'effet nocebo et doivent dès lors être minimisés.	92 %
9. L'information délivrée au patient concernant les biosimilaires doit être adaptée à son profil individuel, en tenant compte de son risque spécifique d'effet nocebo.	77 %
10. Un cadrage positif du message (positive framing) est recommandé pour réduire l'effet nocebo.	100 %
Perspectives futures	
11. Étant donné l'état limité des preuves sur l'effet nocebo à l'ère des biosimilaires, des études supplémentaires sont nécessaires : (a) pour mieux estimer l'ampleur de l'effet nocebo ; (b) pour identifier les facteurs de risque associés ; (c) pour mesurer son impact sur l'évolution clinique et le système de soins ; (d) pour concevoir des études interventionnelles visant à le réduire et le prévenir.	100 %

* Le taux d'acceptation correspond à la proportion de spécialistes ayant validé chacune de ces déclarations lors du consensus.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
2. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765
3. Perrier A. L'histoire des biomédicaments - Bio-Hub [Internet]. MabDesign. 2024 [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://mabdesign.fr/histoire-des-biomedicaments/>
4. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. Les biomédicaments. Paris: Presses universitaires de France; 2011. (Que sais-je ?).
5. Composition des vaccins [Internet]. 2023 [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins>
6. Vaccins inactivés ou inertes [Internet]. 2018 [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactives>
7. Sibilia J. Protéine de fusion ou anticorps monoclonal - Quel biomédicament choisir dans une maladie inflammatoire ? médecine/sciences. 1 déc 2009;25(12):1033-8.
8. guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-quality-issues-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-quality-issues-revision-1_en.pdf
9. guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
10. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.
11. INPI.fr [Internet]. 2015 [cité 9 déc 2024]. Cas particulier : les produits pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/cas-particulier-les-produits>
12. Règlement (CE) No 726/2004 du parlement Européen et du conseil du 31 mars 2004.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>

13. ICH E8 General considerations for clinical studies - Scientific guideline.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf
14. Guideline on similar biological medicinal products.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
15. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2015;80(5):949-56.
16. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. déc 2019;35(12):1153-9.
17. Rüker F, Wozniak-Knopp G, éditeurs. Introduction to antibody engineering. Cham, Switzerland: Springer; 2021. 388 p. (Learning materials in biosciences).
18. Vaujois R. Le Traitement des Adénomes Colo-Rectaux dans la Prévention du Cancer (Étude de 202 observations) [Thèse de doctorat en médecine]. [Créteil, France]: Université Paris Val-de-Marne – Faculté de Médecine de Créteil; 1980.
19. Cancer IND. Cancer colorectal [Internet]. 2024 [cité 13 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-colorectal>
20. Panikar SS, Banu N, Haramati J, Del Toro-Arreola S, Riera Leal A, Salas P. Nanobodies as efficient drug-carriers: Progress and trends in chemotherapy. *J Controlled Release*. juin 2021;334:389-412.
21. Grattendick K, Pross S. Immunoglobulins. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 14 déc 2024]. p. 1-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080552323602399>
22. Male DK, Gustot A. Immunologie: aide-mémoire illustré. 4e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2019.
23. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1153-9.
24. Bourel D, Teillaud JL. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques. *C R Biol*. avr 2006;329(4):217-27.
25. Stanbury PF, Whitaker A, Hall SJ. Principles of fermentation technology. reprint. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003. 357 p.
26. Guajardo N, Schrebler RA. Upstream and Downstream Bioprocessing in Enzyme Technology. *Pharmaceutics*. 27 déc 2023;16(1):38.
27. Zhao Y, Li H, Fan Z, Wang T. Effect of Host Cell Protein on Chinese Hamster Ovary Recombinant Protein Production and its Removal Strategies: A Mini Review. *Curr Pharm Biotechnol*. avr 2024;25(6):665-75.

28. Vanderlaan M, Zhu-Shimoni J, Lin S, Gunawan F, Waerner T, Van Cott KE. Experience with host cell protein impurities in biopharmaceuticals. *Biotechnol Prog.* juill 2018;34(4):828-37.
29. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):1153-9.
30. Vaisman-Mentesh A, Gutierrez-Gonzalez M, DeKosky BJ, Wine Y. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Front Immunol.* 2020;11:1951.
31. Brun MK, Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Gehin JE, Sandanger Ø, et al. Risk factors for anti-drug antibody formation to infliximab: Secondary analyses of a randomised controlled trial. *J Intern Med.* sept 2022;292(3):477-91.
32. Bitoun S, Hässler S, Ternant D, Szely N, Gleizes A, Richez C, et al. Response to Biologic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Antidrug Antibodies. *JAMA Netw Open.* 3 juill 2023;6(7):e2323098.
33. admin@lmdp. Le Moniteur des pharmacies. 2006 [cité 27 févr 2025]. Les sorties de la réserve hospitalière en 2005. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/business/laboratoires/les-sorties-de-la-reserve-hospitaliere-en-2005>
34. Meddispar - EPREX (époétine alfa) : nouvelle indication de prise en charge (arrêté du 20 juin 2018 paru au JO du 22 juin 2018) [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Actualites/2018/EPREX-epoetine-alfa-nouvelle-indication-de-prise-en-charge-arrete-du-20-juin-2018-paru-au-JO-du-22-juin-2018/\(medicament\)/3741#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Actualites/2018/EPREX-epoetine-alfa-nouvelle-indication-de-prise-en-charge-arrete-du-20-juin-2018-paru-au-JO-du-22-juin-2018/(medicament)/3741#nav-buttons)
35. HPST - Hôpital, Patients, Santé et Territoires.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plaquette_HPST_grand_public-2.pdf
36. Zarzio | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zarzio>
37. Nivestim | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2010 [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nivestim>
38. Binocrit | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/binocrit>
39. HAS - Commission de la Transparence - Abasaglar.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14408_ABASAGLAR_PIS_INS_Avis2_CT14408.pdf
40. ANSM - Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/11/20220511-rs-biosimilaires-vf-06052022.pdf>

41. Rapport du Sénat sur les médicaments biosimilaires.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-4391.pdf>
42. Bittner B, Schmidt J. Advancing Subcutaneous Dosing Regimens for Biotherapeutics: Clinical Strategies for Expedited Market Access. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* janv 2024;38(1):23-46.
43. France 2030 - Biomédicaments et bioproduction.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/upload/media/content/0001/08/8d48956285047d0a1b5305733c17f6bab0501578.pdf>
44. Knox RP, Desai V, Sarpatwari A. Biosimilar approval pathways: comparing the roles of five medicines regulators. *J Law Biosci.* 13 sept 2024;11(2):lsae020.
45. enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Investir dans la France 2030 : devenir un leader de la production de thérapies innovantes. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/investir-dans-la-france-2030-devenir-un-leader-de-la-production-de-therapies-innovantes-83050>
46. Thomas T. IQVIA - Mesures d'Incitations à l'Usage des Médicaments Biosimilaires en France et en Europe.
47. Les Echos Etudes [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Le marché des biosimilaires en France à l'horizon 2030. Disponible sur: <https://www.lesechos-etudes.fr/boutique/biosimilaire-1456>
48. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. *Bull Acad Natl Med.* oct 2020;204(8):877-83.
49. Dahmouh A. Médicaments biosimilaires : l'hôpital, premier vecteur de leur diffusion.
50. Accord cadre LEEM CEPS.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20250305_-_accord-cadre_leem_ceps_proroge.pdf
51. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
52. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
53. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
54. Avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique.
55. Assessing the Biosimilar Void - IQVIA.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/assessing-the-biosimilar-void/iqvia-institute-assessing-the-biosimilar-void-10-23-forweb.pdf>

56. Biosimilars EU - Information guide healthcare professionals.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
57. Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front Pharmacol*. 2019;10:1372.
58. Allocati E, Godman B, Gobbi M, Garattini S, Banzi R. Switching Among Biosimilars: A Review of Clinical Evidence. *Front Pharmacol*. 24 août 2022;13:917814.
59. Fx F. Biosimilars: Patient Perspectives, Challenges and Emerging Solutions: Current Opinions. *J Drug Res Dev* [Internet]. 2019 [cité 24 févr 2025];5(1). Disponible sur: <https://www.sciforschenonline.org/journals/drug/JDRD148.php>
60. Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, Schrieber SJ, Luo M, Andrada FC, et al. Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 3 oct 2023;18(10):e0292231.
61. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 9 avr 2025]. Biosimilaires : les médecins veulent reprendre la main. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/biosimilaires-les-medecins-veulent-reprendre-la-main>
62. Positon des associatons de malades [Internet]. [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2023/10/Positions-inter-asso-substitution-2023.pdf>
63. Kohl S. EMA/HMA joint statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. *Eur J Hosp Pharm*. nov 2022;29(6):363.
64. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2025]. Disponible sur: https://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/biosimilars_report_fr.pdf#:~:text=%E2%97%8F%20%C2%AB%20Les%20d%C3%A9cisions%20sur,CHMP%20et%20%C3%A0%20toutes%20les
65. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Front Pharmacol* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 7 mars 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.625296/full>
66. Key Factors for Successful Uptake of Biosimilars: Europe and US.
67. Machado S, Cruz A, Ferreira PL, Morais C, Pimenta RE. Policy measures and instruments used in European countries to increase biosimilar uptake: a systematic review. *Front Public Health*. 28 févr 2024;12:1263472.

68. NHS - Commissioning framework for biological medicines.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/09/biosimilar-medicines-commissioning-framework.pdf#:~:text=clinical%20effectiveness%20of%20biosimilars%20and,The%20Greater%20Manchester%20region>
69. Assemblée nationale ~ PLFSS 2014(no 1412) - Amendement no 335 [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/14/amendements/1412/AN/335.asp>
70. Article L5125-23-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036408522
71. CNOP [Internet]. [cité 27 févr 2025]. La substitution en officine est autorisée pour deux premiers groupes biologiques similaires. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/la-substitution-en-officine-est-autorisee-pour-deux-premiers-groupes-biologiques-similaires>
72. ANSM [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Actualité - Avis de l'ANSM en date du 20/12/2024 sur les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-20-12-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-insuline-asparte-insuline-glargine-et-insuline-lispro>
73. admin@lmdp. Le Moniteur des pharmacies. 2022 [cité 4 mars 2025]. Biosimilaires : des pharmaciens ont substitué le pegfilgrastim. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/business/economie/strategie-et-gestion/biosimilaires-des-pharmaciens-ont-substitue-le-pegfilgrastim>
74. IQVIA - Mesures d'Incitations à l'Usage des Médicaments Biosimilaires en France et en Europe [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/france/white-paper/incentives-for-using-biosimilars-in-france-and-europe-fr.pdf>
75. Financement de la sécurité sociale pour 2025 (PLFSS) - Tableau de montage - Sénat [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/petite-loi-ameli/2024-2025/341.html>
76. LOI n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 (1). 2023-1250 déc 26, 2023.
77. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Les conséquences du PLFSS 2025 sur l'officine. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/les-consequences-du-plfss-2025-sur-lofficine>

78. ANSM [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Actualité - L'ANSM publie son état des lieux des médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>
79. ANSM [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Actualité - Création d'un comité scientifique temporaire pour définir les conditions de la substitution des médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-definir-les-conditions-de-la-substitution-des-medicaments-biosimilaires>
80. Règles de prescription et de délivrance des médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/medicaments-et-dispositifs/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription-et-de-delivrance>
81. Pouillon L, Danese S, Hart A, Fiorino G, Argollo M, Selmi C, et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2019;49(9):1181-7.
82. Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front Pharmacol.* 29 nov 2019;10:1372.
83. Perigois E. La Sophrologie appliquée à l'enfant et à l'adolescent [Mémoire]. Tours, France; 2007.
84. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2018;47(5):741-8.
85. Chaparro M, Garre A, Guerra Veloz MF, Vázquez Morón JM, De Castro ML, Leo E, et al. Effectiveness and Safety of the Switch from Remicade® to CT-P13 in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 28 oct 2019;13(11):1380-6.
86. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm.* oct 2018;24(10):952-9.
87. Pan Y, Kinitz T, Stapic M, Nestoriuc Y. Minimizing Drug Adverse Events by Informing About the Nocebo Effect—An Experimental Study. *Front Psychiatry* [Internet]. 25 juill 2019 [cité 7 mars 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2019.00504/full>
88. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, et al. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2021;90(1):49-56.
89. Nestoriuc Y, Pan Y, Kinitz T, Weik E, Shedden-Mora MC. Informing About the Nocebo Effect Affects Patients' Need for Information About Antidepressants—An Experimental

Online Study. Front Psychiatry [Internet]. 27 avr 2021 [cité 7 mars 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2021.587122/full>

90. Center for Biosimilars [Internet]. 2024 [cité 7 mars 2025]. 13 Strategies to Avoid the Nocebo Effect During Biosimilar Switching. Disponible sur: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/13-strategies-to-avoid-the-nocebo-effect-during-biosimilar-switching>
91. Grosso F, Barbiani D, Cavalera C, Volpato E, Pagnini F. Risk factors associated with nocebo effects: A review of reviews. Brain Behav Immun - Health. juill 2024;38:100800.
92. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.
93. FDA - Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. 2019;
94. Meijer S, van Middendorp H, Peerdeman KJ, Evers AWM. Counterconditioning as Treatment to Reduce Nocebo Effects in Persistent Physical Symptoms: Treatment Protocol and Study Design. Front Psychol [Internet]. 13 juin 2022 [cité 7 mars 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2022.806409/full>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **LEHUE Simon**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21300670

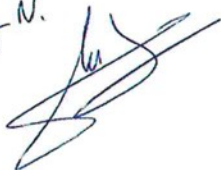
N° Thèse : 31

Nom et Prénom : Lehue Simon

Sujet : Complexité des anticorps monoclonaux et de l'adoption
des biosimilaires par les pharmacies de ville

Tours, le : 12 juin 2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Adrien N.


Vu et Transmis : Le directeur de la Faculté
Le Doyen des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND






NOM, PRÉNOM de l'étudiant LEHUE SIMON

N° 31

TITRE DE LA THÈSE

**Complexité des anticorps monoclonaux et de l'adoption
des biosimilaires par les pharmacies de ville**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les biomédicaments représentent aujourd'hui un pilier thérapeutique majeur, reposant sur une complexité biologique et technologique sans précédent. Les anticorps monoclonaux en constituent un exemple phare : la sélection du clone cellulaire, la culture à grande échelle, la purification rigoureuse et le contrôle méticuleux des modifications post-traductionnelles forment une chaîne de production exigeante. La réussite de ces processus est déterminante pour l'efficacité clinique du médicament. L'expiration des brevets a inauguré l'ère des biosimilaires, semblables au produit de référence en qualité, sécurité et efficacité, mais soumis à des études comparatives approfondies pour obtenir leur autorisation de mise sur le marché. Au-delà des enjeux de production, la dispensation en officine de ces biomédicaments et de leurs biosimilaires soulève des questions concrètes de logistique et de formation. Moins coûteux, les biosimilaires visent à améliorer l'accès aux traitements tout en allégeant le budget des systèmes de santé. Cependant, leur intégration est freinée par plusieurs facteurs, notamment l'effet nocebo, où les attentes négatives des patients se traduisent par une perception d'efficacité réduite, une augmentation des effets indésirables ou l'abandon du traitement. Cet écart entre la robustesse clinique et la perception patient met en lumière l'importance du rôle du pharmacien, en complément de celui du médecin. Par une communication claire, structurée et adaptée à chaque patient, il contribue à instaurer un climat de confiance favorable à l'adhésion thérapeutique, condition indispensable au succès du traitement.

**MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY**

Biomédicaments ; Anticorps monoclonaux ; Biosimilaires ; Effet nocebo

JURY

PRÉSIDENT : Dr AUBREY Nicolas – Enseignant chercheur à l'université de Tours

MEMBRES : Dr COMET Marie-Anne – Pharmacien d'officine à Paris

Dr PIRON Pierre-Olivier – Pharmacien titulaire à Monnaie

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

4 juin 2025 - Université de Tours, Faculté de pharmacie