

# Prise en charge du reflux gastro-œsophagien de l'adulte

**K. BELHOCINE,**  
Service de Gastro-Entérologie,  
CHU Mustapha Bacha, Alger.

## Résumé

Le reflux gastro-œsophagien est une pathologie fréquente devenue ubiquitaire. Motif fréquent de consultation en soins primaires, secondaires et tertiaires, il s'agit d'une entité qui expose à certaines complications qui peuvent grever le pronostic vital. Sa prise en charge repose sur l'analyse clinique et le traitement médical dans les situations les plus simples et typiques, mais nécessite aussi le recours à des explorations spécialisées et d'autres alternatives thérapeutiques, dans les situations plus complexes de résistance thérapeutique ou de manifestations extra-digestives dominantes. Des mécanismes étiopathogéniques multiples et intriqués, une meilleure maîtrise thérapeutique et la satisfaction des patients passeront certainement par le contrôle de ces différentes cibles pathogéniques.

### >>> Mots-clés :

Reflux gastro-œsophagien, traitement du RGO, reflux.

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common digestive disorders over the world. It is a chronic illness with a significant impact on patients' quality of life and may lead to complications and esophageal cancer. Diagnosis and management of GERD are based on clinical analysis. However, in some cases, testing is needed (i.e.: endoscopy, pH and pH-impedance monitoring, esophageal manometry). GERD is traditionally and empirically managed with anti-secretory medication; surgery may be required in selected patients. In the future, the better understanding of the disease's pathophysiology will likely offer new therapeutic strategies.

### >>> Mots-clés :

Gastro-esophageal reflux disease, GERD, reflux disease

## Introduction – Définition :

**L**e reflux gastro-œsophagien (RGO) est une entité pathologique liée à la remontée involontaire du contenu gastrique vers l'œsophage due à l'incompétence du système anti-reflux, qui expose le patient à une altération de sa qualité de vie et à des complications évolutives pouvant compromettre son pronostic vital à court, moyen et long terme.

Le reflux gastro-œsophagien est une pathologie très fréquente, dont la prévalence croissante affecte plus de 30% des adultes dans les pays occidentaux<sup>(1)</sup>. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique et un motif fréquent de consultation, non seulement du fait de son impact sur le quotidien du patient mais aussi du fait de sa gravité potentielle liée aux complications possibles (hémorragies et sténoses) mais surtout au risque de dégénérescence cancéreuse sur endobrachyœsophage<sup>(2)</sup>. Ces complications sont la traduction de l'histoire naturelle des lésions œsophagiennes anatomiques non traitées<sup>(3)</sup>.

La physiopathologie<sup>(4)</sup> du RGO, complexe et multifactorielle, est imparfaitement élucidée. Si l'acidité et les perturbations mécaniques de l'œsophage, de l'estomac et de la jonction œsogastrique interviennent grandement dans la pathogénie du RGO et de ses complications, les caractéristiques de l'atmosphère physico-chimique endoesophagienne participent certainement à la survenue des lésions macroscopiques et microscopiques observées ainsi qu'à la perception des symptômes par le patient<sup>(5,6)</sup>.

### Diagnostic - Explorations :

Le reflux gastro-œsophagien est largement prédominant dans les pays occidentaux ; cependant, la modernisation de la vie, les modifications hygiéno-diététiques et l'accroissement de la pandémie d'obésité en font une pathologie devenue ubiquitaire et croissant dans de multiples zones géographiques. Dans la population occidentale, 30% à 45% des personnes rapportent un épisode mensuel de reflux, 5% à 25% un épisode hebdomadaire et 5% à 10% un épisode quotidien<sup>(7)</sup>.

Du point de vue clinique, le RGO se décline sous divers aspects symptomatiques se regroupant sous un large spectre clinique intégrant des manifestations digestives et extradiigestives telles que définies par la classification de Montréal<sup>(8)</sup>. On distingue ainsi, la forme classique au décours de laquelle les manifestations habituelles s'articulent autour d'une symptomatologie digestive, de la forme atypique se traduisant par des symptômes extradiigestifs.

Le RGO se manifeste essentiellement par des symptômes digestifs typiques cardinaux que sont le pyrosis et les régurgitations, souvent déclenchés par l'alimentation et/ou le syndrome postural. Le pyrosis se définit comme une sensation de brûlure rétro-sternale prenant origine au niveau de l'épigastre et remontant le long du sternum ; le pyrosis a une bonne spécificité (78%) mais une faible sensibilité (60%) pour le diagnostic de RGO en utilisant la pH-métrie comme test de référence. Quant aux régurgitations, elles consistent en la remontée du contenu gastrique au niveau œsopharyngien voire de la bouche pouvant être à nouveau dégluties, leur spécificité et leur sensibilité sont assez médiocres<sup>(9)</sup>. Les vomissements, les douleurs épigastriques, la dysphagie peuvent être présents au cours du RGO dans le cadre du syndrome œsophagien symptomatique. Les aspects du « syndrome œsophagien lésionnel » de la classification de Montréal sont représentés par les œsophagites peptiques gradées selon la classification de Los Angeles<sup>(10)</sup>, la sténose, l'endobrachyœsophage et plus rarement l'adénocarcinome œsophagien.

Quant aux manifestations extradiigestives, elles peuvent être isolées ou associées aux symptômes digestifs. Ce sont essentiellement des manifestations pulmonaires (toux, bronchites, manifestations asthmatiformes ...), ORL (laryngites, dysphonie ...), pseudo-cardiaques (douleurs angineuses ...), dentaires (érosions ...). Elles posent principalement la question de l'imputabilité de ces manifestations isolées à un véritable RGO, souvent absent par ailleurs, et imposent ainsi la réalisation d'explorations exhaustives souvent spécialisées<sup>(11,12)</sup>.

Ainsi, le diagnostic de RGO repose essentiellement sur l'approche clinique<sup>(13)</sup> mais des explorations spécifiques, sont parfois requises. Ces investigations peuvent se concevoir dans quatre situations particulières : pour asseoir un diagnostic notamment dans le cadre de manifestations atypiques isolées, pour expliquer et palier un défaut de réponse thérapeutique, pour évaluer une indication de chirurgie anti-reflux et dans le cadre de recherches physiopathologiques, permettant ainsi d'étudier les mécanismes pathogéniques et d'évaluer voire valider de nouvelles armes thérapeutiques.

De façon pragmatique, devant un patient présentant des symptômes évocateurs de RGO, l'analyse minutieuse et détaillée des plaintes est capitale et peut souvent suffire à retenir le diagnostic en se basant sur la définition de Montréal<sup>(8)</sup> ; en présence de symptômes typiques isolés ou associés à des manifestations atypiques, il est licite de proposer une stratégie coût-efficacité optimale basée sur un traitement empirique par les inhibiteurs de la pompe à protons avec dans une grande majorité des cas une réponse satisfaisante<sup>(14)</sup>.

Des explorations sont souhaitables, et en premier lieu l'endoscopie digestive haute<sup>(15)</sup>, en l'absence de réponse au traitement anti-sécrétoire optimisé, mais aussi d'emblée lorsqu'il existe des signes d'alarme (dysphagie, anémie, hémorragie, amaigrissement), chez un patient de plus de 50 ans, devant une évolution des symptômes de plus de 5 ans, devant une récurrence précoce à l'arrêt du traitement, devant des symptômes atypiques isolés, pour contrôler le traitement d'une œsophagite sévère ou pour surveiller un endobrachyœsophage<sup>(16,17,18)</sup>.

Cette endoscopie pourra évoquer avec une forte probabilité (bonne spécificité, médiocre sensibilité) le diagnostic de RGO, écarter des diagnostics différentiels, rechercher des signes de complications (œsophagites, endobrachyœsophage, dégénérescence néoplasique) ou une œsophagite à éosinophiles parfois associée ou mimant un RGO grâce aux biopsies effectuées<sup>(19,20,21)</sup>. Des explorations plus spécialisées disponibles dans des

laboratoires d'explorations fonctionnelles digestives (pH-métrie, pH-Impédancemétrie, manométrie œsophagienne) deviennent nécessaires si le patient demeure symptomatique malgré un traitement optimal, en l'absence de lésion endoscopique et devant des symptômes atypiques isolés<sup>(22,23,24,25)</sup>. La pH-métrie et la pH-Impédancemétrie permettront avec l'aide de l'analyse d'association symptômes-reflux de rattacher les plaintes du patient, qu'il s'agisse de plaintes digestives ou extra-digestives, à un RGO acide, non-acide ou faiblement acide, à un œsophage hypersensible ou à un diagnostic de pyrosis fonctionnel voire d'écarter la réalité d'un véritable reflux gastro-œsophagien. Ces explorations sont aussi indispensables si l'on propose une chirurgie anti-reflux au patient afin de confirmer le diagnostic avant un geste invasif, écarter toute contre-indication à type de troubles sévères de la motricité (achalasia du cardia) et représente également un examen de référence permettant d'analyser une éventuelle symptomatologie postopératoire<sup>(26,27,28,29)</sup>.

### Prise en charge thérapeutique :

Les buts du traitement, au cours du reflux gastro-œsophagien, sont de soulager efficacement les symptômes, de cicatriser et maintenir en rémission les œsophagites, de prévenir les complications, et de rétablir une qualité de vie du patient, satisfaisante<sup>(30)</sup>.

Le traitement médical, primordial, reste basé essentiellement sur la prescription d'anti-sécrétoires. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie a permis de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules agissant directement sur ces mécanismes étiopathogéniques. À côté de l'approche médicale, des techniques endoscopiques ont été tentées mais en l'absence d'efficacité avérée, elles ont été abandonnées pour la plupart ; quant à la chirurgie, elle trouve une place certaine chez des patients sélectionnés.

Ainsi, l'approche mécanistique du RGO a pour objectif de renforcer la barrière anti-reflux par la correction du defect anatomique d'une hernie hiatale, de neutraliser le contenu agressif gastrique par divers traitements : antiacides, anti sécrétoires (inhibiteurs de la pompe à protons - IPP, antagonistes des récepteurs H2 – antiH2), molécules anti-reflux (agonistes des récepteurs Gaba – Baclofène, antagonistes des récepteurs m5Glutamate), protecteurs muqueux (prostaglandines, alginates), régulateurs de la clearance œsogastrique (prokinétiques) et modulateurs des signaux nociceptifs (antidépresseurs à

faible dose : Citalopram, Amitriptyline, ou médecine alternative : hypnose, acupuncture...) <sup>(31)</sup>.

En pratique, les règles hygiéno-diététiques (repas léger le soir, proscrire tabac et alcool, éviter de se coucher juste après les repas, position surélevée de la partie haute du corps pendant le sommeil), sont largement utilisées ; elles ne reposent, cependant, sur aucune recommandation formelle en « Evidence Base Médecine » ; par contre, il est impératif et d'efficacité avérée de lutter contre l'obésité <sup>(32)</sup>.

Le traitement médical a été bouleversé par l'avènement des anti-sécrétoires et notamment des inhibiteurs de la pompe à protons dans les années 90. La méta-analyse de Chiba montrant une supériorité des IPP versus Anti-H2, portait sur plus de 7.000 patients atteints d'œsophagite modérée ou sévère et rapportait des taux de cicatrisation de  $84 \pm 11 \%$  avec les IPP de première génération (oméprazole, lansoprazole ou pantoprazole) contre  $52 \pm 17 \%$  pour les anti-H2 ; les proportions de sujets asymptomatiques à l'issue de ce traitement initial étaient de  $77 \pm 10 \%$  versus  $48 \pm 15 \%$  pour les IPP et les anti-H2, respectivement <sup>(33,34)</sup>.

L'efficacité globale des IPP est très satisfaisante en termes de cicatrisation lésionnelle œsophagienne (85%) et de contrôle symptomatique (80%), un traitement d'entretien ou à la demande est souvent nécessaire ; cette réponse est cependant moindre en cas de RGO sans lésion endoscopique (Non Erosive Reflux Disease - NERD). Les résultats obtenus avec les IPP de nouvelle génération (rabéprazole et ésoméprazole) semblent légèrement supérieurs <sup>(35,36)</sup>.

L'échec au traitement se voit dans un tiers des cas. Les causes d'échec sont multiples et doivent être recherchées, notamment par les explorations spécialisées qui montrent dans plus d'un tiers ces cas de non-réponse aux IPP, l'absence de relation entre les plaintes du patient et un diagnostic de RGO.

Dans un premier temps, il convient de vérifier la compliance au traitement et d'optimiser le traitement médical (durée, dose, horaire). Dans un second temps il faudra rechercher la notion de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, éliminer un éventuel syndrome de Zollinger-Ellison ; pour finir par réaliser les examens spécialisés qui vérifieront la réalité du RGO, sa nature chimique, l'efficacité du traitement prescrit et qui permettront ainsi de guider une stratégie thérapeutique efficiente.

Les IPP sont aussi proposés en cas de manifestations

atypiques avec de moins bons résultats (50% de résolution globalement) mais la problématique première est de rattacher formellement les symptômes extradigestifs à un RGO<sup>(12)</sup>.

La chirurgie demeure une alternative thérapeutique efficace chez des patients rigoureusement sélectionnés et doit donc s'accompagner d'un bilan exhaustif. Elle sera plus facilement proposée aux patients jeunes avec symptômes typiques et anciens de RGO, bons réponders aux IPP et désireux d'arrêter leur traitement médical avec une exposition acide œsophagienne pathologique en pH-métrie.<sup>(37)</sup> Les recommandations de la Société Américaine de Gastro-entérologie<sup>(25,38)</sup> retenaient comme indication à la chirurgie :

- 1- Une alternative au traitement au long cours des patients reflueurs notamment ceux désirant interrompre les IPP,
- 2- La présence d'effets secondaires sous traitement médical,
- 3- La présence d'une volumineuse hernie hiatale,
- 4- Une œsophagite réfractaire ou des symptômes persistants documentés liés au RGO.

La fundoplicature de type Nissen par voie laparoscopique représente actuellement la procédure de référence avec des résultats très satisfaisants dans les centres experts<sup>(39)</sup>.

À côté de ces traitements de référence que constituent les IPP et la chirurgie et face aux situations d'échec de ces deux options, de nouvelles approches ont été envisagées<sup>(40)</sup> : des traitements endoscopiques par radiofréquence tels que le dispositif Stretta\*<sup>(41,42)</sup>, une alternative « médicale » à la fundoplicature chirurgicale soit un montage anti-reflux réalisé par voie endoscopique « l'EsophyX, EndoGastric Solutions, Inc »<sup>(43)</sup>. De nouveaux dispositifs comme l'anneau magnétique « Linx Reflux Management System, Torax Medical, Inc »<sup>(44)</sup> et des techniques nouvelles de stimulation du sphincter inférieur de l'œsophage par système de neurostimulation implantable « EndoStim »<sup>(45)</sup> présentant des résultats encourageants sont aussi en cours d'étude.

## Conclusion :

Le reflux gastro-œsophagien est une entité pathologique, au spectre clinique étendu, représentant un motif fréquent de consultation en unité de soins primaires, secondaires et tertiaires. Le diagnostic essentiellement clinique nécessite aussi, parfois, des explorations spécifiques endoscopiques mais aussi hautement spécialisées que sont les explorations fonctionnelles œsophagiennes (pH-métrie, pH-impédancemétrie- manométrie

œsophagienne). Les complications du reflux gastro-œsophagien, bien que devenues plus rares, peuvent être de gravité variable et représenter indéniablement une source de morbidité lourde et un important fardeau pour le patient et le système de santé. Leur prévention passe donc par une prise en charge optimale du reflux et par son diagnostic précoce. Le traitement actuel est essentiellement médical reposant sur les anti-sécrétoires et notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, la chirurgie demeure réservée à des patients bien sélectionnés. Bien qu'imparfaitement élucidés, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette entité représentent la cible privilégiée de stratégies thérapeutiques nouvelles afin de contrôler et de maîtriser définitivement les symptômes, les lésions anatomiques et l'évolution vers les complications.

## Références

1. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
2. Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-oesophageal reflux disease—the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:11-19
3. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, Ottonello A, Marabotto E, Bodini G, Savarino V. The natural history of gastro-oesophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus*. 2017;30:1-9
4. Fass R and Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002 ;97:1901-9
5. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am*. 2015;95:515-25.
6. Lee YY, McColl KE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 ;27:339-51
7. Ronkainen J, Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*.2013;27:325-37
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20
9. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335:205-8
10. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-180
11. Oh TH. Atypical manifestation of gastroesophageal reflux disease: a disease with a thousand faces. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 ;20:1-
12. Sidhwa F, Moore A, Alligood E, Fisichella PM Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Surg* 2017;265:63-67
13. Kuo P, Holloway RH. A pragmatic symptom-based approach. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24: 765-773
14. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Review. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2006;24:11-46.
15. Hatlebakk JG. Endoscopy in gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:775-86
16. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A,

Shekelle P; Clinical Guidelines committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157:808-16

17. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1383-1391

18. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668-85

19. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 :110 -7

20. Molina-Infante J, Katzka DA. Tissue biomarkers distinguishing EoE from GERD: Concerns about the control group. *Am J Gastroenterol* 2013;108:452-3

21. Hirano I. Should Patients with Suspected eosinophilic Esophagitis Undergo a Therapeutic Trial of Proton Pump Inhibition? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:373 – 375

22. Vaezi MF. Review article: the role of pH monitoring in extraoesophageal gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ;23 :40-9

23. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61:1340-54

24. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005;54:449-54

25. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castelli DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55: 1398-402.

26. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:308 – 328

27. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-391

28. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1020-4

29. Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Shaker A, Brunt LM, Gyawali CP. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2012;26:3401-7.

30. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 May;13(5):281-949.

31. Wang YK, Hsu WH, Wang SS, Lu CY, Kuo FC, Su YC, Yang SF, Chen CY, Wu DC, Kuo CH. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 98365.

32. Dalbir S. Sandhu and Ronnie Fass. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2017 : 24

33. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1798-810.

34. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. WIT-HDRAWN : Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Data base Syst Rev.* 2011 16

35. Sigterman KE, Van Pinxteren B, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2- receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Data base Syst Rev* 2013; 5

36. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res.* 2009;59:135-53

37. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93:1483-7

38. Wilshire CL, Watson TJ. Surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013; 42:119-31

39. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2009; 250:698-706

40. Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg.* 2017 Jun 16

41. Coron E, Sebille V, Cadiot G, Zerbib F, Ducrotte P, Ducrot F, Poudroux P, Arts J, Le Rhun M, Piche T, Bruley des Varannes S, Galmiche JP; Consortium de Recherche Indépendant sur le Traitement et L'exploration du Reflux Gastro-oesophagien et de L'endobrachyoesophage (CRITERE). Clinical trial: radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:1147-58

42. Yew KC, Chuah SK. Antireflux endoluminal therapies: past and present. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:48141

43. Bell RC, Hufford RJ, Fearon J, Freeman KD. Revision of failed traditional fundoplication using EsophyX transoral fundoplication. *Surg Endosc.* 2013; 27:761-7.

44. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, et al. Esophageal sphincter device for gastro-oesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2013;368:719-72.

45. Rodríguez L, Rodríguez P, Gómez B, Ayala JC, Oksenberg D, Perez-Castilla A, Netto MG, Soffer E, Crowell MD. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy* 2013; 45: 595-604.

## Abonnez-vous !

Inscription **gratuite\*** sur le site

**www.el-hakim.net**

(\*): exclusivement réservé aux professionnels de la santé

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

**Polyarthrite rhumatoïde** Humira en association au méthotrexate est indiqué pour : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

**Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire** Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1).

**Spondyloarthrite axiale** Spondyloarthrite ankylosante (SA) Humira est indiqué pour le traitement de la spondyloarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**Rhumatisme psoriasique** Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles.

**Psoriasis** Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

**Hidrosadénite suppurée (HS)** Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubriques 5.1 et 5.2).

**Maladie de Crohn** Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

**Rectocolite hémorragique** Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

**4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Humira, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

**Posologie Polyarthrite rhumatoïde** Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira. Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate (voir rubriques 4.4 et 5.1). En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

**Interruption du traitement** Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère. Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction d'Humira après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.

**Spondyloarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique** La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de spondyloarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

**Psoriasis** La posologie recommandée d'Humira pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines. Les bénéfices et les risques d'un traitement continu par Humira toutes les semaines doivent être soigneusement reconsidérés chez un patient en cas de réponse insuffisante après l'augmentation de la fréquence d'administration (voir rubrique 5.1). En cas de réponse suffisante obtenue après l'augmentation de la fréquence d'administration, la dose peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.

**Hidrosadénite suppurée** Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au Jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au Jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1). Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir rubrique 5.1).

**Maladie de Crohn** Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg

d'Humira toutes les semaines. Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

**Rectocolite hémorragique** Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais.

**Sujets âgés** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Insuffisants rénaux et/ou hépatiques** Humira n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies.

**Population pédiatrique**

**Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans** La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 13 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée quelle que soit la surface corporelle. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

**Hidrosadénite suppurée de l'adolescent (à partir de 12 ans, pesant ou moins 30 kg)** Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec Humira chez des adolescents atteints d'HS. La posologie d'Humira chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation (voir rubrique 5.2). La posologie recommandée d'Humira est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée. Chez les adolescents avec une réponse insuffisante à Humira 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg par semaine peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira pourrait être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir les données chez les adultes à la rubrique 5.1). Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication.

**Mode d'administration** Humira est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice.

**4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4). Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

**Infections** Les patients recevant des antagonistes du TNF sont plus prédisposés aux infections graves. Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer des infections. Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Humira. La durée d'élimination de l'adalimumab pouvant aller jusqu'à quatre mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période. Le traitement par Humira ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, par exemple histoplasmoses, coccidioidomycose ou blastomycose, les risques et bénéfices du traitement par Humira doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement (voir Infections opportunistes). Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Humira doivent faire l'objet d'une surveillance soignée et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Humira doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin doit faire preuve de prudence avant d'utiliser Humira chez des patients ayant des antécédents d'infection récidivante ou dans des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

**Infections graves** Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou à d'autres infections opportunistes, telles que listériose, légionellose et pneumocystose ont été rapportées chez des patients traités par Humira. Les autres infections graves observées dans les essais cliniques sont : pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique et septicémie. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés.

**Tuberculose** Des cas de tuberculose, incluant des cas de réactivation de la tuberculose et de primo-infection tuberculeuse, ont été rapportés pour des patients recevant Humira. Des cas de tuberculoses pulmonaire et extra-pulmonaire (c'est-à-dire disséminée) ont été rapportés. Avant l'instauration du traitement par Humira, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non (« latente »). Ce bilan doit comprendre une évaluation médicale détaillée chez les patients ayant des antécédents de tuberculose ou d'exposition antérieure possible à des patients atteints de tuberculose active et/ou d'un traitement immunosuppresseur actuel ou ancien. Des tests de dépistage appropriés (par exemple test dermique à la tuberculine et radiographie pulmonaire) doivent être effectués chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est conseillé de noter la réalisation et les résultats de ces tests dans la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test dermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs notamment chez les patients gravement malades ou immuno-déprimés. En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3). Dans toutes les situations décrites ci-dessus, il convient d'évaluer très attentivement le rapport bénéfice / risque du traitement. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, la consultation d'un médecin spécialiste, qualifié dans le traitement de la tuberculose, doit être envisagée. En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations locales doit être mise en œuvre avant le début du traitement par Humira. Une prophylaxie antituberculeuse doit également être envisagée avant l'instauration d'Humira chez les patients ayant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage de la tuberculose négatif et chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, chez qui l'administration d'un traitement anti-tuberculeux approprié ne peut être confirmée. Des cas de réactivation d'une tuberculose malgré un traitement prophylactique sont survenus chez des patients traités par Humira. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Humira. Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fièvre, écoulement, apathie), pendant ou après le traitement par Humira.

**Autres infections opportunistes** Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. Ces infections n'ont pas toujours été détectées chez les patients recevant des antagonistes du TNF, ce qui a retardé l'instauration d'un traitement approprié, avec parfois une issue fatale. Chez les patients qui présentent des signes et symptômes tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires ou une autre maladie systémique grave avec ou sans choc concomitant, une infection fongique invasive doit être suspectée ; dans ce cas, il convient d'arrêter immédiatement l'administration d'Humira. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients ayant des infections

fonctives invasives. **Réactivation d'hépatite B** Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Humira et qui étaient porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire antigène de surface positif – Ag HBs positif). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Humira. Pour les patients pour lesquels le test de dépistage de l'hépatite B est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Humira, il faut surveiller attentivement les signes et les symptômes d'infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Il n'y a pas de données disponibles suffisantes concernant le traitement de patients porteurs du VHB traités par antiviral pour prévenir une réactivation du VHB et traités par un antagoniste du TNF. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, Humira doit être arrêté et un traitement antiviral efficace ainsi qu'un traitement complémentaire adapté doit être initié. **Événements neurologiques** Les antagonistes du TNF, dont Humira, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central y compris de sclérose en plaques, de névrite optique et de maladie démyélinisante périphérique, y compris syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. **Réactions allergiques** Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves associées à Humira ont rarement été rapportées et des réactions allergiques non graves imputables à Humira ont été peu fréquentes. Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration d'Humira doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre. **Immunosuppression** Au cours d'une étude portant sur 64 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Humira, on n'a enregistré aucun élément évocateur d'une dépression de l'hyposensibilité de type retardé, d'une diminution des taux d'immunoglobulines ou d'une modification de la numération des lymphocytes effecteurs T et B, des lymphocytes NK, des monocytes/macrophages et des granulocytes neutrophiles. **Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs** Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de cancers y compris des lymphomes chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Cependant, l'incidence a été rare. Au cours de la surveillance post-marketing, des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. De plus, il existe un contexte de risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, inflammatoire et hautement active, ce qui complique l'estimation du risque. Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue. Des tumeurs malignes, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (initiation du traitement avant l'âge de 18 ans), y compris l'adalimumab. La moitié de ces cas environ étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes parmi lesquels des cancers rares généralement associés à un contexte d'immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF. Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et est souvent fatale. Certains de ces lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T observés avec Humira sont survenus chez des adultes jeunes ayant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine utilisés dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Humira doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Humira ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8). Il n'existe pas d'études chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par Humira est poursuivi après le développement d'un cancer. En conséquence, une prudence accrue devra être observée lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par Humira (voir rubrique 4.8) Tous les patients, notamment ceux ayant des antécédents de traitement immunosuppresseur intense ou atteints de psoriasis et ayant des antécédents de puvathérapie, devront être examinés à la recherche d'un cancer cutané autre que mélanome avant et pendant le traitement par Humira. Des cas de mélanome et de carcinome à cellules de Merkel ont été également rapportés chez les patients traités par anti-TNF y compris l'adalimumab (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique prospective évaluant l'emploi d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, on rapporte plus de cancers, surtout du poumon, de la tête et du cou, parmi les patients traités par infliximab comparativement aux patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Pour cette raison, des précautions doivent être prises dans l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO, et aussi chez des patients à risque de cancer à cause d'un tabagisme important. Sur la base des données actuelles, on ne sait pas si le traitement par l'adalimumab influence le risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique qui présentent un risque élevé de dysplasie ou de cancer du côlon (par exemple, les patients atteints de rectocolite hémorragique ancienne ou de cholangite sclérosante primitive) ou qui ont un antécédent de dysplasie ou de cancer du côlon doivent faire l'objet d'un dépistage régulier à la recherche d'une dysplasie avant le traitement et pendant toute l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit inclure une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. **Réactions hématologiques** De rares cas de pancytopenie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec Humira. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous Humira. L'arrêt du traitement par Humira devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées. **Vaccinations** Des réponses anticorps similaires au vaccin pneumococcique valence 23 standard et à la vaccination contre le virus trivalent de la grippe ont été observées dans une étude chez 226 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'adalimumab ou un placebo. Il n'y a pas de données disponibles sur la transmission secondaire d'infection par des vaccins vivants chez les patients recevant Humira. Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par Humira. Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. L'administration de vaccins vivants à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse. **Insuffisance cardiaque congestive** Dans un essai clinique mené avec un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont

aussi été rapportés chez des patients sous Humira. Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Le traitement par Humira doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. **Processus auto-immuns** Le traitement par Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par Humira et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par Humira ne devra pas être poursuivi (voir rubrique 4.8). **Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou d'anti-TNF** Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étaanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étaanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association étaanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. Par conséquent l'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante d'adalimumab avec d'autres traitements de fond biologiques (par exemple anakinra et abatacept) ou avec d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, y compris d'infections graves, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles (voir rubrique 4.5). **Chirurgie** L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient traité par Humira nécessitant une intervention chirurgicale doit être attentivement surveillé afin de dépister des infections et des actions appropriées doivent être entreprises. L'expérience concernant la tolérance d'Humira chez les patients opérés pour arthroplastie est limitée. **Oclusion du grêle** Dans la maladie de Crohn, l'échec au traitement peut indiquer la présence de sténoses fibreuses fixes pouvant nécessiter un traitement chirurgical. Les données disponibles suggèrent qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses. **Sujets âgés** La fréquence des infections graves chez les sujets traités par Humira âgés de plus de 65 ans (3,7 %) est plus élevée que chez les patients de moins de 65 ans (1,5 %). Certains cas ont eu une issue fatale. Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés. **Population pédiatrique** Voir Vaccinations ci-dessus. **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec un traitement en monothérapie. L'administration d'Humira sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab (voir rubrique 5.1). L'association d'Humira et d'anakinra n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF»). L'association d'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 « Administration simultanée de traitements de fond biologiques et d'anti-TNF»). **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer, contraception chez l'homme et la femme** Il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et de la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira. **Grossesse** Pour Humira, il existe des données limitées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Dans une étude de toxicité sur le développement réalisée chez des singes, il n'y a eu aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, d'embryo-toxicité ou de potentiel tératogène. On ne dispose pas de données précliniques sur la toxicité post-natale de l'adalimumab (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNF $\alpha$ , l'adalimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. Chez les femmes traitées par l'adalimumab durant leur grossesse, l'adalimumab peut traverser le placenta et passer dans le sang de leur enfant. En conséquence, ces enfants peuvent avoir un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants à des enfants qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection de la mère durant la grossesse. **Allaitement** On ignore si l'adalimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation systémique après son administration. Cependant, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira. **Fertilité** On ne dispose pas de données précliniques sur les effets de l'adalimumab sur la fertilité. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines** Humira peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir après l'administration d'Humira (voir rubrique 4.8). **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Humira a été étudié chez 9 035 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis et d'hydrosadénite suppurée. Les études contrôlées pivots portaient sur 5 839 patients ayant reçu Humira et 3 551 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,7 % chez les patients traités par Humira et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF, tels qu'Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira. Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. **Population pédiatrique Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent** En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. **Liste des effets indésirables** La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 1 ci-dessous : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (\*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8. **Tableau 1**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona). Infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections fongiques. Infections articulaires.
	Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmose et infections à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite <sup>1)</sup> .
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*	Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire). Tumeur bénigne.
	Peu fréquent	Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**.
	Rare	Leucémie
	Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T1). Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané) <sup>1)</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie.
	Fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Peu fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique.
	Rare	Pancytopénie.
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose <sup>1)</sup> . Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	Fréquent	Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation.
Affections psychiatriques	Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété, insomnie.
Affections du système nerveux*	Très fréquent	Céphalées.
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses.
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral <sup>1)</sup> . Tremblements. Neuropathie.
	Rare	Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup> .
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux.
	Peu fréquent	Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges.
	Peu fréquent	Surdité. Acouphènes.
Affections cardiaques*	Fréquent	Tachycardie.
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde <sup>1)</sup> . Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.
	Rare	Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.

	Peu fréquent	Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent	Asthme. Dyspnée. Toux.
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire <sup>1)</sup> . Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Epanchement pleural <sup>1)</sup> .
	Rare	Fibrose pulmonaire <sup>1)</sup> .
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-oesophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren.
	Peu fréquent	Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale <sup>1)</sup> .
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Indéterminé Réactivation d'hépatite B <sup>1)</sup> . Hépatite auto-immune <sup>1)</sup> . Insuffisance hépatique <sup>1)</sup> .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
	Fréquent	Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire) <sup>1)</sup> . Urticaire. Ecchymoses (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopécie <sup>1)</sup> . Prurit.
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes. Cicatrice.
	Rare	Erythème polymorphe <sup>1)</sup> . Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> . Angioedème <sup>1)</sup> . Vascularite cutanée <sup>1)</sup> .
	Indéterminé	Aggravation des symptômes de dermatomyosite <sup>1)</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques.
	Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé.
	Rare	Syndrome type lupus <sup>1)</sup> .
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale. Hématurie.
	Peu fréquent	Nycturie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).
	Fréquent	Douleur thoracique. Œdème. Fièvre <sup>1)</sup> .
	Peu fréquent	Inflammation.
Investigations*	Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Mauvaise cicatrisation.

\* de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8. \*\* y compris les études d'extension en ouvert. 1) comprenant les données des notifications spontanées **Hydrosadénite suppurée (HS)** Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS traités par Humira de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu d'Humira. **Description des effets indésirables sélectionnés Réactions au point d'injection** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par Humira ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % de patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament. **Infections** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe Humira et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en nasopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué Humira après la guérison de l'infection. L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe Humira et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Dans les études contrôlées et en ouvert avec Humira menés chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections à issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosis disséminé ou histoplasmosis extrapulmonaire, blastomycose, coccidioidomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente. Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 653,6 patient-années lors des études d'Humira chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec Humira d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique, un taux (intervalle de confiance 95 %) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,1 (3,8 – 9,9) pour 1 000 patient-années parmi les 5 041 patients traités par Humira, a été observé versus un taux de 6,9 (3,7 – 12,7) pour 1 000 patient-années parmi les 3 194 patients du groupe contrôle (la durée moyenne de traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par Humira et de 3,9 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance de 95 %) de cancers de la peau non mélanomes était de 9,0 (6,1 – 13,3) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par Humira et de 3,4 (1,4 – 8,2) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux de 2,5 (1,2 – 5,3) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et 0,7 (0,1 – 4,9) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle (intervalle de confiance 95 %). Le taux (intervalle de confiance 95 %) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,9) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par Humira et de 0,7 (0,1 – 4,9) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,4 ans incluant 6 008 patients et plus de 25 446 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes, est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,7 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années. En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-années de traitement (voir rubrique 4.4). Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab (voir rubrique 4.4). **Auto-anticorps** Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I-V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9 % des patients traités par Humira et 8,1 % des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3441 traités par Humira dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux. **Événements hépato-biliaires** Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times N$  sont survenues chez 3,7 % des patients traités par Humira et chez 1,6 % des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times N$  sont survenues chez 0,9 % des patients traités par Humira et chez 0,9 % des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times N$  sont survenues chez 1,8 % des patients traités par Humira et chez 1,8 % des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés d'Humira (doses initiales de 160 mg à la Semaine 0 et 80 mg à la Semaine 2 suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT  $\geq 3 \times N$  sont survenues chez 0,3 % des patients traités par Humira et 0,6 % des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab. **Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine** Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira utilisé seul. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. **4.9 Surdosage** Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). Code ATC : L04AB04 **Mécanisme d'action** L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1

avec une CI50 de 0,1-0,2 nM). **Effets pharmacodynamiques** Après traitement par Humira chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a observé une diminution rapide du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (protéine réactive C [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) et des cytokines sériques [IL-6] par rapport aux valeurs initialement observées. L'administration d'Humira est également associée à une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui permettent le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients traités par Humira présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique. Une diminution rapide du taux de CRP a également été observée chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'hydrosadénite suppurée après traitement par Humira. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le colon y compris une réduction significative de l'expression du TNF $\alpha$  a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab. **Efficacité et sécurité clinique Polyarthrite rhumatoïde** Humira a fait l'objet d'études chez plus de 3000 patients dans l'ensemble des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité et le profil de sécurité d'Humira ont été évalués dans cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle. Certains patients ont été traités pendant 120 mois. L'étude I sur la PR a porté sur 271 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un anti-rhumatismal de fond avait échoué et chez qui le méthotrexate à la posologie de 12,5 à 25 mg/semaine (10 mg en cas d'intolérance au méthotrexate), s'était avéré insuffisamment efficace alors que la dose de méthotrexate était restée constante de 10 à 25 mg par semaine. Ces patients ont reçu 20, 40 ou 80 mg d'Humira ou un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. L'étude II sur la PR a évalué 544 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus et chez qui le traitement par au moins un médicament anti-rhumatismal de fond n'était autorisé. L'étude III sur la PR a évalué 619 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, âgés de 18 ans et plus qui n'avaient pas présenté de réponse au méthotrexate aux doses de 12,5 à 25 mg ou qui ne toléraient pas une dose de 10 mg de méthotrexate une fois par semaine. L'étude a comporté trois groupes : le premier a reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant 52 semaines, le deuxième a reçu 20 mg d'Humira toutes les semaines pendant 52 semaines et le troisième a été traité par 40 mg d'Humira toutes les deux semaines en alternance avec le placebo. Après la fin de la première période de 52 semaines, 457 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines en association au méthotrexate pendant 10 ans. L'étude IV sur la PR a évalué principalement la tolérance chez 636 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'activité modérée à sévère et âgés de 18 ans et plus. Les patients pouvaient n'avoir jamais reçu de médicament anti-rhumatismal de fond ou pouvaient poursuivre leur traitement rhumatologique préexistant pourvu que ce dernier soit stable depuis au moins 28 jours. Ces traitements comprenaient le méthotrexate, le leflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et/ou les sels d'or. Les patients après randomisation ont reçu soit 40 mg d'Humira soit un placebo toutes les deux semaines pendant 24 semaines. L'étude V sur la PR a évalué 799 patients adultes naïfs de méthotrexate ayant une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, récente (durée moyenne de la maladie inférieure à 9 mois). Cette étude a évalué l'efficacité de l'association Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines/méthotrexate, Humira 40 mg toutes les deux semaines en monothérapie et une monothérapie de méthotrexate sur les signes et symptômes et le taux de progression des dommages structuraux dans la polyarthrite rhumatoïde, pendant 104 semaines. Après la fin de la première période de 104 semaines, 497 patients ont été inclus dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à 10 ans. Le critère de jugement principal des études I, II et III sur la PR et le critère de jugement secondaire de l'étude IV sur la PR étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la 24e ou la 26e semaine. Le critère de jugement principal dans l'étude V sur la PR était le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ACR 50 à la semaine 52. Les études III et V sur la PR avaient un critère de jugement principal supplémentaire à 52 semaines à savoir le retard de progression de la maladie (attesté par les résultats radiologiques). L'étude III sur la PR avait aussi comme critère de jugement principal les modifications de la qualité de vie. **Réponse ACR** Le pourcentage de patients sous Humira qui ont obtenu une réponse ACR 20, 50 ou 70 a été cohérent dans les essais I, II et III sur la PR. Le tableau 2 résume les résultats obtenus à la posologie de 40 mg toutes les deux semaines. **Tableau 2 : Réponses ACR dans les essais contrôlés contre placebo (pourcentage de patients)**

Réponse	Etude Ia** sur la PR		Etude IIa** sur la PR		Etude IIIa** sur la PR	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
6 mois	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
12 mois						
ACR 50	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
6 mois	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
12 mois						
ACR 70	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
6 mois	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %
12 mois						

\* Etude I sur la PR à 24 semaines, étude II sur la PR à 26 semaines et étude III sur la PR à 24 et 52 semaines <sup>b</sup> 40 mg Humira administré toutes les deux semaines <sup>c</sup> MTX = méthotrexate \*\*p < 0,01, Humira versus placebo Dans les études I-IV sur la PR, les composantes individuelles des critères de réponse de l'ACR (nombre d'articulations sensibles et tuméfies, évaluation par le médecin et le patient de l'activité de la maladie et de la douleur, indice d'invalidité [HAQ] et valeurs de la CRP [mg/dl]) ont été améliorées à 24 ou 26 semaines par rapport au placebo. Dans l'étude III sur la PR, ces améliorations se sont maintenues tout au long des 52 semaines. Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude III sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez la plupart des patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 207 patients qui avaient été randomisés dans le bras Humira 40 mg toutes les 2 semaines, 114 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 5 ans. Parmi ces patients, 86 patients (75,4 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 72 patients (63,2 %) ont eu

une réponse ACR 50 et 41 patients (36 %) ont eu une réponse ACR 70. Sur 207 patients, 81 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 64 patients (79,0 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 56 patients (69,1 %) ont eu une réponse ACR 50 et 43 patients (53,1 %) ont eu une réponse ACR 70. Dans l'étude IV sur la PR, la réponse ACR 20 des patients traités par Humira en plus des soins habituels a été significativement meilleure que chez les patients recevant le placebo plus les soins habituels ( $p < 0,001$ ). Dans les études I-IV sur la PR, les réponses ACR 20 et 50 des patients traités par Humira ont été statistiquement significatives par rapport au placebo dès la première ou la deuxième semaine de traitement. Dans l'étude V sur la PR chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récente, naïfs de méthotrexate, un traitement associant Humira et du méthotrexate a conduit à des réponses ACR plus rapides et significativement plus importantes qu'avec le méthotrexate seul et Humira seul, à la semaine 52 et les réponses étaient maintenues à la semaine 104 (voir tableau 3). **Tableau 3 : Réponses ACR dans l'étude V sur la PR (pourcentage de patients)**

Réponse	MTX n = 257	Humira N = 274	Humira/ MTX n = 268	Valeur de p <sup>a</sup>	Valeur de p <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semaine 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Semaine 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semaine 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Semaine 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semaine 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Semaine 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, les taux de réponse ACR ont été maintenus chez les patients suivis jusqu'à 10 ans. Sur 542 patients randomisés pour recevoir Humira 40 mg toutes les deux semaines, 170 patients ont poursuivi Humira à la dose de 40 mg toutes les deux semaines pendant 10 ans. Parmi ces patients, 154 patients (90,6 %) ont eu une réponse ACR 20 ; 127 patients (74,7 %) ont eu une réponse ACR 50 et 102 patients (60,0 %) ont eu une réponse ACR 70. A la semaine 52, 42,9 % des patients qui avaient reçu l'association Humira/méthotrexate étaient en rémission clinique (DAS 28 (CRP) < 2,6) comparativement à 20,6 % des patients ayant reçu le méthotrexate seul et 23,4 % des patients ayant reçu Humira seul. Le traitement par l'association Humira/méthotrexate était cliniquement et statistiquement supérieur au méthotrexate ( $p < 0,001$ ) et à Humira en monothérapie ( $p < 0,001$ ) dans l'obtention d'un état d'activité basse de la maladie pour les patients chez qui une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avait été récemment diagnostiquée. La réponse pour les deux bras de monothérapie était similaire ( $p = 0,447$ ). Sur 342 patients initialement randomisés pour recevoir Humira seul ou l'association Humira/méthotrexate qui ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert, 171 patients ont terminé 10 ans de traitement par Humira. Parmi ces patients, 109 patients (63,7 %) étaient en rémission à 10 ans. **Réponse radiographique** Dans l'étude III sur la PR, dans laquelle les patients traités par Humira avaient une polyarthrite rhumatoïde d'une durée moyenne de 11 ans environ, les dommages structuraux artériels ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du score total de Sharp (STS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement artérielle. Les patients traités par Humira associé au méthotrexate ont présenté une progression significativement moindre que les patients recevant seulement du méthotrexate à 6 et 12 mois (tableau 4). Dans l'extension en ouvert de l'étude III dans la PR, le ralentissement de la progression des dommages structuraux est maintenu à 8 et 10 ans pour une partie des patients. À 8 ans, 81 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 48 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. À 10 ans, 79 des 207 patients traités dès le début par 40 mg d'Humira une semaine sur deux ont été évalués par radiographie. Parmi ces patients, 40 patients n'ont pas présenté de progression des dommages structuraux définie par une modification du score total de Sharp modifié de 0,5 ou moins par rapport à la valeur de base. **Tableau 4 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques sur 12 mois dans l'étude III sur la PR**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Humira/MTX 40 mg toutes les 2 semaines	Placebo/ MTX-Humira/ MTX (intervalle de confiance 95 % <sup>b</sup> )	Valeur de P
Score total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 ; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Score d'érosion	1,6	0,0	1,6 (0,9 ; 2,2)	< 0,001
Score de pincement artérielle (JSN <sup>d</sup> )	1,0	0,1	0,9 (0,3 ; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> méthotrexate <sup>b</sup> intervalle de confiance 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et Humira <sup>c</sup> d'après les analyses de rang <sup>d</sup> JSN Joint Space Narrowing Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux artériels ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 5). **Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR**

	MTX n = 257 (intervalle de confiance 95 %)	Humira n = 274 (intervalle de confiance 95 %)	Humira/ MTX n = 268 (intervalle de confiance 95 %)	Valeur de pa	Valeur de pb	Valeur de pc
Score total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Score d'érosion	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Score de pincement artérielle (JSN)	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

a. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par méthotrexate seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. b. valeur de p résulte de la comparaison appariée des traitements par Humira seul et par l'association Humira/méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. c. valeur de p résulte de la monothérapie par Humira et de la monothérapie par méthotrexate par le test U de Mann-Whitney. A la suite de 52 et 104 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans progression (variation du score total de Sharp modifié par rapport à la valeur de base  $\leq 0,5$ ) était significativement supérieur avec le traitement par l'association Humira/méthotrexate (respectivement 63,8 % et 61,2 %) comparativement au méthotrexate en monothérapie (respectivement 37,4 % et 33,5 %,  $p < 0,001$ ) et Humira en monothérapie (respectivement 50,7 %,  $p < 0,002$  et 44,5 %,  $p < 0,001$ ). Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude V sur la PR, la variation moyenne du score total de Sharp modifié à 10 ans par rapport à la valeur de base a été de 10,8 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le méthotrexate en monothérapie, 9,2 chez les patients randomisés initialement pour recevoir Humira en monothérapie et 3,9 chez les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par l'association Humira/méthotrexate. Les proportions correspondantes de patients ne présentant pas de progression radiographique ont été respectivement de 31,3 %, 23,7 % et 36,7 %. **Qualité de vie et capacités fonctionnelles** La qualité de vie en rapport avec la santé et la fonction physique ont été évaluées au moyen de l'indice d'invalidité du Questionnaire d'Évaluation de l'état de Santé (Health Assessment Questionnaire, HAQ) dans les quatre essais originels adéquats et correctement contrôlés et constituait un critère principal de jugement pré-spécifié à la 52ème semaine dans l'étude III sur la PR. Comparativement au placebo, toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira ont entraîné une amélioration statistiquement significative plus importante de l'indice d'invalidité du HAQ entre l'examen initial et le 6e mois dans les quatre études et il en a été de même à la semaine 52 dans l'étude III sur la PR. Dans les quatre études, les résultats des scores de la Short Form Health Survey (SF 36) confirment ces observations pour toutes les doses/schémas posologiques d'administration d'Humira, avec des valeurs des composantes physiques (PCS) statistiquement significatives, ainsi que des scores de douleur et de vitalité statistiquement significatifs pour la dose de 40 mg toutes les deux semaines. Dans les trois études dans lesquelles elle a été prise en compte (études I, III et IV sur la PR), on a observé une diminution statistiquement significative de la fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle de traitement pour maladie chronique (FACIT). Dans l'étude III sur la PR, la plupart des patients ayant obtenu une amélioration des capacités fonctionnelles et ayant poursuivi le traitement ont maintenu cette amélioration jusqu'à la semaine 520 (120 mois) du traitement en ouvert. L'amélioration de la qualité de vie a été mesurée jusqu'à la semaine 156 (36 mois) et l'amélioration a été maintenue au cours de cette période. Dans l'étude V sur la PR, l'amélioration de l'indice d'invalidité HAQ et la composante physique du SF 36 s'est montrée beaucoup plus importante ( $p < 0,001$ ) pour l'association Humira/méthotrexate par rapport à la monothérapie de méthotrexate et la monothérapie d'Humira à la semaine 52, et s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les 250 patients ayant terminé l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue au cours des 10 ans de traitement. Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans deux études (AJIp I et II) chez des enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active ou une AJI d'évolution polyarticulaire, qui présentaient différentes formes de début de la maladie (le plus souvent polyarthrite avec facteur rhumatoïde négatif ou positif et oligoarthritis étendue). AJIp I La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle en groupes parallèles menée chez 171 enfants (de 4 à 17 ans) présentant une AJI polyarticulaire. Dans la phase de pré-inclusion en ouvert (PI-O), les patients ont été stratifiés en deux groupes : patients traités par MTX (méthotrexate) ou non traités par MTX. Les patients de la strate « sans MTX » étaient naïfs de traitement ou le MTX avait été arrêté deux semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients sont restés sous doses stables d'AINS et/ou de prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour ou 10 mg/jour au maximum). Dans la phase de pré-inclusion en ouvert, tous les patients ont reçu 24 mg/m<sup>2</sup> d'Humira, jusqu'à un maximum de 40 mg, toutes les deux semaines pendant 16 semaines. Le tableau 6 présente la distribution des patients par âge et doses minimales, médianes et maximales reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert. **Tableau 6 Distribution des patients par âge et doses d'adalimumab reçues pendant la phase de pré-inclusion en ouvert**

Groupe d'âge	Nombre de patients au début de l'étude n (%)	Dose minimale, médiane et maximale
4 à 7 ans	31 (18,1)	10, 20 et 25 mg
8 à 12 ans	71 (41,5)	20, 25 et 40 mg
13 à 17 ans	69 (40,4)	25, 40 et 40 mg

<sup>a</sup> méthotrexate <sup>b</sup> intervalle de confiance 95 % des différences de variations des scores entre méthotrexate et Humira <sup>c</sup> d'après les analyses de rang <sup>d</sup> JSN Joint Space Narrowing Dans l'étude V sur la PR, les dommages structuraux artériels ont été évalués par radiographie et exprimés en terme de variation du score total de Sharp (voir tableau 5). **Tableau 5 : Valeurs moyennes des modifications radiographiques à la semaine 52 dans l'étude V sur la PR** Les patients présentant une réponse ACR 30 pédiatrique en semaine 16 étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle (DA) et ils ont reçu Humira à raison de 24 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à un maximum de 40 mg ou le placebo toutes les deux semaines pendant 32 semaines de plus ou jusqu'à une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % d'au moins 3 des 6 critères du score ACR pédiatrique, la présence d'au moins deux articulations actives et une amélioration supérieure à 30 % d'un critère seulement sur les six. Après 32 semaines ou au moment d'une poussée

de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert. **Tableau 7 Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI**

Strate	MTX		Sans MTX	
Phase				
Pré-inclusion en ouvert de 16 semaines				
Réponse ACR 30 Péd. (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Critères d'efficacité				
Double aveugle de 32 semaines	Humira/ MTX (N = 38)	Placebo/ MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Poussées de la maladie à la fin des 32 semaines (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Délai médian jusqu'à une poussée de la maladie	> 32 semaines	20 semaines	> 32 semaines	14 semaines

de la maladie, les patients étaient éligibles pour entrer dans la phase d'extension en ouvert. **Tableau 7 Réponses ACR 30 Pédiatrique dans l'étude de l'AJI** Réponses ACR Péd. 30/50/70/90 en semaine 48 significativement plus élevées que celles des patients sous placebo. <sup>b</sup> P = 0,015 <sup>c</sup> P = 0,031 Chez les sujets qui avaient répondu en semaine 16 (n = 144), les réponses ACR pédiatrique 30/50/70/90 ont été maintenues pendant des durées allant jusqu'à six ans dans la phase d'extension en ouvert chez les patients qui avaient reçu Humira pendant toute l'étude. Dix neuf patients dont 11 du groupe d'âge de 4 à 12 ans et 8 du groupe d'âge de 13 à 17 ans ont été traités pendant 6 ans ou plus. Les réponses globales ont été généralement supérieures et le nombre de patients ayant développé des anticorps a été plus faible avec l'association Humira plus MTX qu'avec Humira en monothérapie. En tenant compte de ces résultats, Humira est recommandé en association avec le MTX et en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par MTX est inadapté (voir rubrique 4.2). **Spondyloarthrite axiale Spondyloarthrite ankylosante (SA)** Humira à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, a été évalué dans deux études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines chez 393 patients, atteints de spondyloarthrite ankylosante active (la valeur moyenne initiale du score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,3 dans tous les groupes) qui n'avaient pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. Soixante-dix neuf (20,1 %) patients étaient traités de manière concomitante par DMARD's et 37 (9,4 %) patients par des glucocorticoïdes. La période en aveugle a été suivie d'une période en ouvert pendant laquelle les patients recevaient 40 mg d'Humira toutes les 2 semaines en sous-cutané pendant 28 semaines supplémentaires. Les sujets (n = 215, 54,7 %) qui n'étaient pas répondeurs à l'ASAS 20 aux semaines 12, 16 ou 20 ont été traités prématurément en ouvert par 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en sous-cutané, et ont été ultérieurement considérés comme non-répondeurs dans les analyses statistiques de la phase double-aveugle. Dans l'étude la plus importante (I) sur la SA comprenant 315 patients, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondyloarthrite ankylosante avec Humira comparé au placebo. La première réponse significative a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue pendant 24 semaines (tableau 8). **Tableau 8 – Réponses d'efficacité de l'étude SA contrôlée contre placebo – Etude I Réduction des signes et symptômes**

Réponse	Placebo N=107	Humira N=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
Semaine 2	16 %	42 %***
Semaine 12	21 %	58 %***
Semaine 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Semaine 2	3 %	16 %***
Semaine 12	10 %	38 %***
Semaine 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Semaine 2	0 %	7 %**
Semaine 12	5 %	23 %***
Semaine 24	8 %	24 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Semaine 2	4 %	20 %***
Semaine 12	16 %	45 %***
Semaine 24	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* Statistiquement significatif à p < 0,001, <0,01 pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo aux semaines 2, 12 et 24, a Assessments in Ankylosing Spondylitis, b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Les patients traités par Humira avaient une amélioration significativement plus importante à la semaine 12 qui se maintenait jusqu'à la semaine 24 à la fois pour le SF36 et pour l'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL). Des résultats tendant à être comparables (pas tous statistiquement significatifs) ont été observés dans une étude sur la SA moins importante, randomisée, double-aveugle, contre placebo (II) de 82 patients adultes atteints d'une spondyloarthrite ankylosante active. *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA*

Humira administré à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 185 patients atteints de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques (le score initial moyen d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] était de 6,4 chez les patients traités par Humira et de 6,5 chez les patients du groupe placebo) qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 AINS ou une contre indication aux AINS. A l'inclusion dans l'étude, 33 patients (18 %) étaient traités de façon concomitante par des DMARD's et 146 patients (79 %) par des AINS. La période en double aveugle a été suivie d'une période en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu Humira 40 mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée pendant 144 semaines supplémentaires. Les résultats à la semaine 12 ont montré une amélioration statistiquement significative des signes et symptômes de spondyloarthrite axiale active sans signes radiographiques chez les patients traités par Humira comparativement au placebo (Tableau 9). **Réponse d'efficacité dans l'étude spondyloarthrite axiale contrôlée contre placebo**

Double aveugle Réponse à la semaine 12	Placebo N=94	Humira N=91
ASASa 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS Rémission Partielle	5 %	16 %*
BASDAIb 50	15 %	35 %**
ASDASc,d,e	-0,3	-1,0***
ASDAS Maladie inactive	4 %	24 %***
hs-CRPd,f,g	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> IRM des articulations sacro-iliaquesd,i	-0,6	-3,2**
SPARCC IRM du rachisd,j	-0,2	-1,8**

a Assessment of Spondyloarthritis International Society, b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, d Variation moyenne par rapport à la valeur initiale, e n = 91 placebo et n = 87 Humira, f Protéine C-réactive ultrasensible (mg/l), g n = 73 placebo et n = 70 Humira, h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, i n = 84 placebo et Humira, j n = 82 placebo et n = 85 Humira, \*\*\*, \*\*, \* Résultat statistiquement significatif à p < 0,001, < 0,01 et < 0,05 respectivement pour toutes les comparaisons entre Humira et le placebo. Dans l'étude d'extension en ouvert, l'amélioration des signes et symptômes s'est maintenue avec le traitement par Humira jusqu'à la semaine 156. Inhibition de l'inflammation Une amélioration significative des signes d'inflammation telle que mesurée par les taux de hs-CRP et l'IRM des articulations sacro-iliaques et du rachis s'est maintenue chez les patients traités par Humira jusqu'à la semaine 156 et la semaine 104, respectivement. Qualité de vie et capacités fonctionnelles La qualité de vie liée à la santé et la fonction physique ont été évaluées à l'aide des questionnaires HAQ-S et SF-36. Les patients traités par Humira ont présenté une amélioration significativement supérieure du score HAQ-S total et du score de la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 de l'inclusion à la semaine 12 par rapport au placebo. Une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et la fonction physique s'est maintenue au cours de l'étude d'extension en ouvert jusqu'à la semaine 156. *Rhumatisme psoriasique* Humira, 40 mg toutes les deux semaines, a été étudié chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique modérément à sévèrement actif dans deux études contrôlées contre placebo, les études I et II sur le RP. Dans l'étude I sur le RP d'une durée de 24 semaines, on a traité 313 patients adultes qui avaient une réponse inadéquate à un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, et parmi lesquels environ 50 % prenaient du méthotrexate. Dans l'étude II sur le RP d'une durée de 12 semaines, 100 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un traitement de fond, ont été traités. A la fin des 2 études, 383 patients ont été recrutés dans une étude d'extension en ouvert, au cours de laquelle ils ont reçu 40 mg d'Humira une semaine sur deux. En raison du petit nombre de patients étudiés les preuves de l'efficacité d'Humira, chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique à type de spondyloarthrite ankylosante, sont insuffisantes. **Tableau 10 : Réponse ACR des études contrôlées contre placebo, dans le rhumatisme psoriasique (pourcentage de patients)**

Réponse	Etude I sur le RP		Etude II sur le RP	
	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
Semaine 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Semaine 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Semaine 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Semaine 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Semaine 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Semaine 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

\*\*\* p < 0,001 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo \* p < 0,05 pour toutes comparaisons entre Humira et le placebo N/A ne s'applique pas (not applicable) Les réponses ACR dans l'étude I sur le RP étaient identiques avec ou sans traitement concomitant par le méthotrexate.

Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à 136 semaines au cours de l'étude d'extension en ouvert. Les modifications radiographiques ont été évaluées lors des études du rhumatisme psoriasique. Des images radiographiques des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues au début de l'étude puis au cours de la semaine 24 de la phase en double insu, au cours de laquelle les patients étaient sous Humira ou sous placebo, et de la semaine 48, lorsque tous les patients recevaient Humira en ouvert. Un score total de Sharp modifié (modified Total Sharp Score, mTSS), incluant les articulations inter-phalangiennes distales (c'est-à-dire une mesure différente par rapport au TSS utilisé dans les études de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé. Comparativement au placebo, Humira a ralenti la vitesse de progression des atteintes articulaires périphériques, mesurée par les modifications du mTSS (moyenne  $\pm$  ET)  $0,8 \pm 2,5$  dans le groupe placebo (à la semaine 24) contre  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) dans le groupe Humira (à la semaine 48). Chez 84 % des 102 patients traités par Humira et ne présentant pas de progression radiographique entre le début de l'étude et la semaine 48, cette absence de progression radiographique s'est poursuivie jusqu'au terme des 144 semaines de traitement. Comparativement au placebo, les patients sous Humira ont montré une amélioration statistiquement significative des capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et la Short Form Health Survey (SF 36) au bout de 24 semaines. Cette amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 136 de l'étude d'extension en ouvert. Psoriasis L'efficacité et la tolérance d'Humira ont été étudiées lors d'études randomisées menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques (intéressant  $\geq 10\%$  de la surface corporelle, avec un indice de sévérité PASI (Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ) qui étaient candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie. Au total, 73 % des patients recrutés dans les études I et II sur le psoriasis avaient déjà reçu un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité et la tolérance d'Humira ont également été étudiées chez des patients adultes atteints de psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds qui étaient candidats à un traitement systémique dans une étude randomisée en double aveugle (étude III sur le psoriasis). L'étude I sur le psoriasis (REVEAL) a porté sur 1 212 patients pendant trois périodes de traitement. Durant la période A, les patients recevaient un placebo ou Humira à la dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg une semaine sur deux à partir d'une semaine après la dose initiale. Au bout de 16 semaines de traitement, les patients ayant obtenu au minimum une réponse PASI 75 (amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport aux valeurs initiales), entraient dans la période B et recevaient 40 mg d'Humira en ouvert une semaine sur deux. Les patients dont la réponse restait  $\geq$  PASI 75 à la semaine 33 et qui avaient été initialement randomisés pour recevoir le traitement actif pendant la période A, ont à nouveau été randomisés pendant la période C pour recevoir 40 mg d'Humira une semaine sur deux ou un placebo pendant 19 semaines supplémentaires. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 18,9 et le score PGA (Physician's Global Assessment, évaluation initiale globale du médecin) était compris entre « modéré » (53 % des sujets inclus) et « sévère » (41 %), voire « très sévère » (6 %). L'étude II sur le psoriasis (CHAMPION) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira à celles du méthotrexate et d'un placebo chez 271 patients. Les patients ont reçu un placebo, une dose initiale de MTX à 7,5 mg, augmentée ensuite jusqu'à la semaine 12, la dose maximale étant de 25 mg, ou bien une dose initiale de 80 mg d'Humira suivie de 40 mg une semaine sur deux (en commençant une semaine après la semaine initiale) pendant 16 semaines. On ne dispose d'aucune donnée concernant la comparaison entre Humira et le MTX au delà de 16 semaines de traitement. Chez les patients sous MTX ayant atteint une réponse  $\geq$  PASI 50 à la semaine 8 et/ou 12, la posologie n'était pas augmentée davantage. Dans tous les groupes de traitement, le score PASI initial moyen était de 19,7 et le score PGA initial allait de « léger » (< 1 %) à « modéré » (48 %), « sévère » (46 %) et « très sévère » (6 %). Les patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 dans le psoriasis étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert, dans laquelle Humira était administré pendant au moins 108 semaines supplémentaires. Un des principaux critères d'évaluation des études I et II sur le psoriasis était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16 (voir Tableaux 11 et 12).

**Tableau 11 : étude I sur le psoriasis (REVEAL) Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	Placebo N=398 n (%)	Humira 40 mg 1 sem/2 N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA : Clair/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Le pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 75 a été calculé comme un taux ajusté en fonction du centre d'étude  
<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , Humira vs. Placebo

**Tableau 12 : étude II sur le psoriasis (CHAMPION) Résultats d'efficacité à 16 semaines**

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg 1 sem/2 N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) a, b
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) c, d
PGA: Clair/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) a, b

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  Humira vs. placebo <sup>b</sup>  $p < 0,001$  Humira vs. méthotrexate <sup>c</sup>  $p < 0,01$  Humira vs. placebo <sup>d</sup>  $p < 0,05$  Humira vs. Méthotrexate Dans l'étude I sur le psoriasis, 28 % des patients ayant présenté une réponse PASI 75 et randomisés à nouveau pour recevoir le placebo à la semaine 33 et 5 % de ceux poursuivant le traitement par Humira ( $p < 0,001$ ), ont présenté « une diminution de la réponse appropriée » (score PASI entre la semaine 33 et la semaine 52 (incluse) se traduisant par une réponse  $<$  PASI 50 par rapport à l'inclusion, avec un minimum d'augmentation de 6 points du score PASI par rapport à la semaine 33). Parmi les patients présentant une diminution de la réponse appropriée après la re-randomisation dans le groupe placebo et ensuite recrutés dans l'étude d'extension ouverte, 38 % (25/66) et 55 % (36/66) ont retrouvé une réponse PASI 75 au bout de respectivement 12 et 24 semaines. Un total de 233 patients répondants PASI 75 à la semaine 16 et à la semaine 33 ont reçu un traitement en continu par Humira pendant 52 semaines dans l'étude I et ont poursuivi le traitement par Humira dans l'étude d'extension en ouvert. Le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez ces patients étaient respectivement de 74,7 % et 59,0 %, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Dans une analyse où tous les patients sortis d'essai pour effets indésirables ou pour manque d'efficacité ou pour lesquels la dose a été augmentée, ont été considérés comme non-répondants, le taux de réponse PASI 75 et PGA clair ou minimal chez

ces patients étaient respectivement de 69,6 % et 55,7%, après 108 semaines supplémentaires de traitement en ouvert (total de 160 semaines). Un total de 347 patients répondeurs stables ont participé à une évaluation d'interruption de traitement et de retraitement dans une étude d'extension en ouvert. Durant la période d'interruption de traitement, les symptômes du psoriasis sont réapparus au cours du temps avec un délai médian de rechute (régression vers un PGA « modéré » ou plus sévère) d'environ 5 mois. Aucun patient n'a présenté de rebond durant la phase d'interruption de traitement. 76,5 % (218/285) des patients qui sont entrés dans la période de retraitement ont eu une réponse PGA « clair » ou « minimal » après 16 semaines de retraitement, indépendamment du fait qu'ils aient rechuté ou non durant l'interruption de traitement (69,1 % [123/178] pour les patients qui ont rechuté durant la période d'interruption et 88,8 % [95/107] pour les patients qui n'ont pas rechuté durant la période d'interruption). Un profil de tolérance similaire a été observé durant le retraitement et avant l'interruption de traitement. L'index dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) a mis en évidence des améliorations significatives à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo (études I et II) et au MTX (étude II). Dans l'étude I, les améliorations des scores résumés des composantes physiques et psychologiques du SF-36 étaient également significatives par rapport au placebo. Dans une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant dû augmenter les doses (de 40 mg une semaine sur deux à 40 mg toutes les semaines) en raison d'une réponse PASI inférieure à 50 %, 26,4 % (92/349) et 37,8 % (132/349) des patients ont atteint une réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 24, respectivement. L'étude III dans le psoriasis (REACH) a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira versus placebo chez 72 patients présentant un psoriasis chronique en plaques modéré à sévère avec une atteinte concomitante des mains et/ou des pieds. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'Humira suivie par 40 mg toutes les 2 semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou le placebo pendant 16 semaines. A la semaine 16, une proportion statistiquement significative plus importante de patients ayant reçu Humira ont atteint un PGA « clair » ou « pratiquement clair » pour les mains et/ou les pieds par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (30,6 % versus 4,3 %, respectivement [ $p=0,014$ ]). L'étude IV dans le psoriasis a comparé l'efficacité et la tolérance d'Humira versus placebo chez 217 patients adultes atteints de psoriasis unguéal modéré à sévère. Les patients ont reçu une dose initiale de 80 mg d'Humira, suivie par 40 mg toutes les deux semaines (en commençant une semaine après la dose initiale) ou un placebo pendant 26 semaines suivi d'un traitement par Humira en ouvert pendant 26 semaines supplémentaires. L'évaluation du psoriasis unguéal a été faite sur la base de l'indice modifié de sévérité du psoriasis unguéal (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), de l'évaluation globale par le médecin de la sévérité du psoriasis des ongles des mains (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) et de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) (voir Tableau 13). Humira a démontré un bénéfice dans le traitement des patients atteints de psoriasis unguéal présentant différents degrés d'atteinte cutanée (Surface Corporelle Atteinte SCA  $\geq 10\%$  (60 % des patients) et SCA  $< 10\%$  et  $\geq 5\%$  (40 % des patients)). **Tableau 13 : Etude IV sur le psoriasis Résultats d'efficacité à 16, 26 et 52 semaines**

Critères	Semaine 16 contrôlée versus placebo		Semaine 26 contrôlée versus placebo		Semaine 52 en ouvert
	Placebo N=108	Humira 40 mg /2sem N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg /2sem N=109	Humira 40 mg /2sem N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0*	3.4	46.6*	65.0
PGA-F clair/minimal et $\geq$ 2-grade d'amélioration (%)	2.9	29.7*	6.9	48.9*	61.3
Pourcentage de variation du NAPSI des ongles des mains total (%)	-7.8	-44.2*	-11.5	-56.2*	-72.2

a  $p < 0,001$ , Humira vs. placebo

Les patients traités par Humira ont montré des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 26 par rapport au groupe placebo. Hidrosadénite suppurée La sécurité et l'efficacité d'Humira ont été évaluées au cours d'études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo et d'une étude d'extension en ouvert chez des patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) modérée à sévère ayant présenté une intolérance, une contre-indication ou une réponse insuffisante à un traitement antibiotique systémique de 3 mois minimum. Les patients des études HS-I et HS-II présentaient une maladie de stade II ou III selon la classification de Hurley, avec au moins 3 abcès ou nodules inflammatoires. L'étude HS-I (PIONEER I) a évalué 307 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou Humira à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. L'utilisation concomitante d'antibiotiques n'était pas autorisée au cours de l'étude. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par Humira au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (Humira 40 mg toutes les semaines, Humira 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe Humira 40 mg toutes les semaines de la période B. L'étude HS-II (PIONEER II) a évalué 326 patients sur 2 périodes de traitement. Au cours de la période A, les patients recevaient le placebo ou Humira à une dose initiale de 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg à la semaine 2, et 40 mg toutes les semaines de la semaine 4 à la semaine 11. 19,3 % des patients ont poursuivi pendant la durée de l'étude le traitement antibiotique oral qu'ils avaient à l'inclusion. Après 12 semaines de traitement, les patients traités par Humira au cours de la période A ont été de nouveau randomisés dans la période B dans l'un des 3 groupes de traitement (Humira 40 mg toutes les semaines, Humira 40 mg toutes les deux semaines, ou placebo de la semaine 12 à la semaine 35). Les patients randomisés pour recevoir le placebo au cours de la période A ont été affectés au groupe placebo de la période B. Les patients des études HS-I et HS-II étaient éligibles à l'inclusion dans une étude d'extension en ouvert au cours de laquelle Humira 40 mg était administré toutes les semaines. L'exposition moyenne dans toute la population traitée par l'adalimumab a été de 762 jours. Tout au long des 3 études, les patients ont utilisé quotidiennement un antiseptique local sur leurs lésions. Réponse clinique La réduction des lésions inflammatoires et la prévention de l'aggravation des abcès et des fistules drainantes ont été évaluées à l'aide du score de réponse clinique dans l'hidrosadénite suppurée (HS-CR : réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ni du nombre de fistules drainantes par rapport aux valeurs à l'inclusion). La réduction de la douleur

cutanée liée à l'HS a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique chez les patients de l'étude qui présentaient à l'inclusion un score initial supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 11 points. À la semaine 12, il y a eu significativement plus de répondeurs HiSCR dans le groupe Humira comparativement au groupe placebo. À la semaine 12 de l'étude HS-II, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS (voir tableau 14). Les patients traités par Humira présentaient une réduction significative du risque de poussée de la maladie au cours des 12 premières semaines de traitement. **Tableau 14 : résultats d'efficacité à 12 semaines, études HS-I et HS-II**

	Placebo	Etude HS-I Humira 40 mg par semaine	Placebo	Etude HS-II Humira 40 mg par semaine
HiSCR <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
Réduction ≥ 30 % de la douleur cutanéeb	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

\* P < 0,05, \*\*\*P < 0,001, Humira versus placebo

<sup>a</sup> Chez tous les patients randomisés.

<sup>b</sup> Chez les patients présentant un score de la douleur cutanée à l'inclusion ≥ 3, sur la base d'une échelle numérique de 0-10, avec 0 = aucune douleur cutanée et 10 = pire douleur cutanée imaginable.

Le traitement par Humira 40 mg toutes les semaines a réduit significativement le risque d'aggravation des abcès et fistules drainantes. Au cours des 12 premières semaines des études HS-I et HS-II, environ deux fois plus de patients du groupe placebo ont présenté une aggravation des abcès (23,0 % versus 11,4 %, respectivement) et des fistules drainantes (30,0 % versus 13,9 %, respectivement), comparativement aux groupes Humira. Versus placebo, des améliorations plus importantes entre l'inclusion et la semaine 12 ont été observées en termes de qualité de vie liée à la santé spécifique à la peau mesurée par l'indice de qualité de vie dermatologique (DLQI ; études HS-I et HS-II), de satisfaction globale du patient par rapport à son traitement médicamenteux mesurée par le questionnaire de satisfaction relative au traitement médicamenteux (TSQM ; études HS-I et HS-II), et de santé physique mesurée par la composante physique du score SF-36 (étude HS-I). Chez les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12, traités par Humira 40 mg administré toutes les semaines, le taux de réponse clinique HiSCR à la semaine 36 était plus élevé chez les patients recevant Humira toutes les semaines par rapport aux patients chez lesquels la fréquence d'administration était réduite à toutes les deux semaines ou chez lesquels le traitement était interrompu (voir tableau 15). **Tableau 15 : Pourcentage de patients répondeurs HiSCRb aux semaines 24 et 36 après re-randomisation des traitements à la semaine 12, patients issus du groupe Humira 40 mg par semaine**

	Placebo (arrêt du traitement) N = 73	Humira 40 mg toutes les deux semaines N = 70	Humira 40 mg par semaine N = 70
Semaine 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Semaine 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patients ayant présenté au moins une réponse partielle au traitement par Humira 40 mg par semaine après 12 semaines.

<sup>b</sup> Les patients répondant aux critères spécifiés dans le protocole en termes de perte de réponse ou d'absence d'amélioration devaient sortir de l'étude et étaient comptabilisés comme non-répondeurs.

Parmi les patients présentant au moins une réponse partielle à la semaine 12 et traités en continu par Humira toutes les semaines, le taux de répondeurs HiSCR à la semaine 48 était de 68,3 % et de 65,1 % à la semaine 96. Un traitement à plus long terme par Humira 40 mg une fois par semaine pendant 96 semaines n'a identifié aucun nouveau signal de sécurité. Parmi les patients dont le traitement par Humira a été interrompu à la semaine 12 dans les études HS-I et HS-II, le taux de répondeurs HiSCR 12 semaines après la ré-introduction d'Humira 40 mg toutes les semaines était revenu à des valeurs similaires à celles observées avant l'interruption du traitement (56,0 %). Hidrosadénite supprimée de l'adolescent II n'existe pas d'essai clinique conduit avec Humira chez des adolescents atteints d'HS. L'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adolescents atteints d'HS est prédite sur la base de l'efficacité et de la relation exposition-réponse démontrées chez des patients adultes atteints d'HS ainsi que de la probabilité que l'évolution de la maladie, sa physiopathologie et les effets du médicament soient sensiblement similaires à ceux observés chez les adultes aux mêmes niveaux d'exposition. La tolérance de la dose recommandée d'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS est basée sur le profil de tolérance de l'adalimumab dans ses indications croisées chez les adultes et chez les patients pédiatriques à des doses similaires ou plus fréquentes (voir rubrique 5.2). **Maladie de Crohn** La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées chez plus de 1 500 patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, versus placebo. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 80% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. L'induction d'une rémission clinique (définie par un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, l'étude I sur la MC (CLASSIC I) et l'étude II sur la MC (GAIN). Dans l'étude I sur la MC, 299 patients non précédemment traités par un anti-TNF ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude : placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude II sur la MC, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations. Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude III sur la MC (CHARM). Dans l'étude III sur la MC, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. A la semaine 4, les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg toutes les deux semaines ou 40 mg toutes les semaines soit un placebo pour une durée totale de 56 semaines.

Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8. Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études I et II sur la MC sont présentés dans le tableau 16. **Tableau 16 : Induction d'une rémission clinique et d'une réponse (pourcentage de patients)**

	Etude I sur la MC : patients naïfs d'infliximab			Etude II sur la MC : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Humira 80 / 40 / 40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12%	24%	36%*	7 %	21%*
Réponse clinique (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toutes les valeurs de p correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour Humira versus placebo \* p < 0,001 \*\* p < 0,01 Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg. Dans l'étude III sur la MC, 58% (499/854) des patients présentaient une réponse clinique à la semaine 4 et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4, 48% avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 17. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un anti-TNF. Les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie ont été réduites de manière statistiquement significative avec l'adalimumab comparé au placebo à la semaine 56. **Tableau 17 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse (pourcentage de patients)**

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les deux semaines	40 mg d'Humira toutes les semaines
Semaine 26	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semaine 56	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 pour Humira versus placebo, comparaisons combinées des pourcentages \*\* p < 0,02 pour Humira versus placebo, comparaisons combinées des pourcentages <sup>a</sup> Parmi ceux initialement traités par corticoïdes Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira ont répondu à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'est pas significativement associée à plus de réponses (voir rubrique 4.2). 117/276 patients de l'étude I sur la MC et 272/777 patients des études II et III sur la MC ont été suivis pendant au moins 3 ans de traitement en ouvert par l'adalimumab. 88 et 189 patients, respectivement, sont restés en rémission clinique. La réponse clinique (CR-100) a été maintenue chez 102 et 233 patients, respectivement. **Qualité de vie** Dans les études I et II sur la MC, une amélioration statistiquement significative du score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) spécifique de la maladie a été obtenue à la semaine 4 chez les patients traités par Humira 80/40 mg et 160/80 mg versus placebo et également aux semaines 26 et 56 dans l'étude III sur la MC ainsi que dans tous les groupes traités par l'adalimumab versus placebo. Rectocolite hémorragique La tolérance et l'efficacité de doses multiples d'Humira ont été évaluées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score endoscopique de 2 à 3) dans des études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo Dans l'étude I sur la RCH, 390 patients naïfs d'anti-TNF ont été randomisés pour recevoir soit un placebo aux semaines 0 et 2, soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 80 mg à la semaine 2, soit 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivis de 40 mg à la semaine 2. Après la semaine 2, les patients des deux groupes adalimumab ont reçu 40 mg toutes les 2 semaines. La rémission clinique (définie par un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1) a été évaluée à la semaine 8. Dans l'étude II sur la RCH, 248 patients ont reçu 160 mg d'Humira à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines et 246 patients ont reçu un placebo. Les résultats cliniques ont été évalués en termes d'induction d'une rémission à la semaine 8 et de maintien de la rémission à la semaine 52. Les taux de rémission clinique versus placebo à la semaine 8 ont été significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement d'induction par 160/80 mg d'Humira dans l'étude I sur la RCH (respectivement 18 % versus 9 %, p = 0,031) et dans l'étude II sur la RCH (respectivement 17 % versus 9 %, p = 0,019). Dans l'étude II sur la RCH, parmi les patients traités par Humira qui étaient en rémission à la semaine 8, 21/41 (51 %) étaient en rémission à la semaine 52. Les résultats de l'ensemble de la population de l'étude II sur la RCH sont présentés dans le tableau 18. **Tableau 18 : Réponse, rémission et cicatrisation de la muqueuse dans l'étude II sur la RCH (Pourcentage de patients)**

	Placebo	40 mg d'HUMIRA toutes les deux semaines
Semaine 52	N = 246	N = 248
Réponse clinique	18 %	30 %*
Rémission clinique	9 %	17 %*
Cicatrisation de la muqueuse	15 %	25 %*
Rémission sans corticoïdes depuis ≥ 90 jours a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Semaines 8 et 52		
Réponse maintenue	12 %	24 %**
Rémission maintenue	4 %	8 %*
Cicatrisation de la muqueuse maintenue	11 %	19 %*

Une rémission clinique est définie par un score Mayo  $\leq 2$  sans aucun sous-score  $> 1$  ; La réponse clinique est une diminution du score Mayo  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  par rapport à la valeur de base associée à une diminution du score de saignement rectal [SSR]  $\geq 1$  ou une valeur absolue du SSR de 0 ou 1 ; \* $p < 0,05$  pour Humira versus placebo, comparaisons appariées des pourcentages \*\* $p < 0,001$  pour Humira versus placebo, comparaisons appariées des pourcentages <sup>a</sup> Parmi ceux initialement traités par corticoïdes Parmi les patients ayant une réponse clinique à la 8ème semaine, 47% étaient en réponse clinique, 29% étaient en rémission clinique, 41% avaient une cicatrisation de la muqueuse et 20% étaient en rémission sans corticoïdes depuis plus de 90 jours à la semaine 52. Environ 40 % des patients de l'étude II sur la RCH étaient en échec à un traitement anti-TNF antérieur par l'infliximab. L'efficacité de l'adalimumab chez ces patients était moindre vers celle chez les patients naïfs d'anti-TNF. Parmi les patients en échec à un traitement anti-TNF antérieur, une rémission a été obtenue à la semaine 52 chez 3 % des patients sous placebo et 10 % des patients sous adalimumab. Les patients des études I et II sur la RCH avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude III sur la RCH). Après 3 ans de traitement par l'adalimumab, 75% (301/402) continuaient à être en rémission clinique selon le score Mayo partiel. **Taux d'hospitalisation** Pendant les 52 semaines des études I et II dans la RCH, des taux plus faibles d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation liée à la RCH ont été observés dans le bras traité par l'adalimumab comparé au bras placebo. Le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues dans le groupe traité par l'adalimumab était de 0,18 par patient-année versus 0,26 par patient-année dans le groupe placebo et le nombre correspondant d'hospitalisations liées à la RCH était de 0,12 par patient-année versus 0,22 par patient-année. **Qualité de vie** Dans l'étude II sur la RCH, le traitement par l'adalimumab entraînait des améliorations du score du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ). Immunogénicité La formation d'anticorps anti-adalimumab est associée à une augmentation de la clairance et à une diminution de l'efficacité de l'adalimumab. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps anti-adalimumab et la survenue d'effets indésirables. Des dosages répétés des anticorps anti-adalimumab ont été faits chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde des études I, II et III, pendant la période de 6 à 12 mois. Dans les essais pivots, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 5,5 % (58/1053) des patients traités avec l'adalimumab, contre 0,5 % (2/370) des patients sous placebo. Chez les patients ne recevant pas simultanément du méthotrexate, la fréquence a été de 12,4 %, contre 0,6 % lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, des anticorps anti-adalimumab ont été détectés chez 15,8 % (27/171) des patients traités par l'adalimumab. Chez les patients n'ayant pas reçu simultanément le méthotrexate, l'incidence a été de 25,6 % (22/86) versus 5,9 % (5/85) lorsque l'adalimumab était administré en traitement adjuvant du méthotrexate. Chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 38 des 376 patients (10 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 13,5 % (24 patients sur 178) contre 7 % (14 patients sur 198) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate. Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 17 des 204 patients (8,3 %) traités avec l'adalimumab. Chez les patients ne recevant pas simultanément de méthotrexate, la fréquence était de 16 patients sur 185 (8,6 %) comparé à 1 patient sur 19 (5,3 %) lorsque l'adalimumab était ajouté au méthotrexate. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 7 des 269 patients (2,6 %) et chez 19 des 487 patients (3,9 %) atteints de rectocolite hémorragique. Chez les patients adultes atteints de psoriasis, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 77 des 920 patients (8,4 %) traités par l'adalimumab en monothérapie. Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption de traitement puis de retraitement, le taux d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire au taux observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %). Chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée modérée à sévère, des anticorps anti-adalimumab ont été identifiés chez 10 des 99 patients (10,1 %) traités par l'adalimumab. Les études d'immunogénicité étant spécifiques du produit, une comparaison des taux d'anticorps enregistrés avec ceux d'autres produits est sans objet. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Absorption et distribution Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab ont été lentes, le pic de concentration sérique étant atteint 5 jours environ après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne de l'adalimumab, estimée à partir de trois études, a été de 64 % après une dose sous-cutanée unique de 40 mg. Après administration de doses intraveineuses uniques variant de 0,25 à

10 mg/kg, les concentrations ont été proportionnelles à la dose. Après administration de doses de 0,5 mg/kg ( $\approx 40$  mg), les clairances étaient de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution ( $V_{ss}$ ) était compris entre 5 et 6,0 litres, la demi-vie terminale moyenne a été de deux semaines environ. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial de plusieurs patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était comprise entre 31 et 96 % des concentrations sériques. Après administration sous-cutanée de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les concentrations moyennes au creux étaient de l'ordre d'environ 5  $\mu$ g/ml (sans méthotrexate) et de 8 à 9  $\mu$ g/ml (avec méthotrexate). Les concentrations sériques minimales d'adalimumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon à peu près dose-dépendante après l'administration par voie sous-cutanée de 20, 40 et 80 mg toutes les deux semaines et toutes les semaines. Après administration sous-cutanée de 24 mg/m<sup>2</sup> (jusqu'à un maximum de 40 mg) toutes les deux semaines chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans, la concentration sérique résiduelle moyenne de l'adalimumab (valeurs mesurées des semaines 20 à 48) a été de  $5,6 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml (CV 102 %) lorsque l'adalimumab était administré sans traitement concomitant par le méthotrexate et de  $10,9 \pm 5,2$   $\mu$ g/ml (CV 47,7 %) en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate. Chez les patients adultes atteints de psoriasis, la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre a été de 5  $\mu$ g/ml pendant le traitement par 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux en monothérapie. Chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée, une dose de 160 mg d'Humira à la Semaine 0 suivie d'une dose de 80 mg à la Semaine 2, ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles d'adalimumab d'environ 7 à 8  $\mu$ g/ml à la Semaine 2 et à la Semaine 4. Au cours du traitement par l'adalimumab 40 mg par semaine, les concentrations sériques résiduelles moyennes à l'état d'équilibre, de la Semaine 12 jusqu'à la Semaine 36, ont été d'environ 8 à 10  $\mu$ g/ml. L'exposition à l'adalimumab chez les adolescents atteints d'HS a été prédite en utilisant une modélisation pharmacocinétique de population et une simulation basées sur la pharmacocinétique observée dans des indications croisées chez d'autres patients pédiatriques. Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les adolescents atteints d'HS est de 40 mg toutes les deux semaines. Comme l'exposition à l'adalimumab peut être modifiée par la masse corporelle, les adolescents avec un poids corporel plus élevé et une réponse insuffisante pourraient bénéficier de la dose recommandée chez l'adulte de 40 mg par semaine. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la dose de charge de 80 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 40 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 5,5  $\mu$ g/ml pendant la période d'induction. Une dose de charge de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12  $\mu$ g/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 7  $\mu$ g/ml ont été obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les deux semaines. Chez les patients toujours traités, les concentrations résiduelles moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 étaient de  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml dans le groupe traité à la dose standard et de  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml dans le groupe traité à la dose faible. Les concentrations résiduelles moyennes ont été maintenues chez les patients ayant continué à recevoir le traitement par l'adalimumab toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Chez les patients dont le schéma posologique est passé de toutes les deux semaines à toutes les semaines, les concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) de l'adalimumab à la semaine 52 ont été de  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, toutes les semaines) et de  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, toutes les semaines). Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la dose d'induction de 160 mg d'Humira à la semaine 0 suivie de 80 mg d'Humira à la semaine 2 permet d'obtenir des concentrations sériques minimales d'adalimumab d'environ 12  $\mu$ g/ml pendant la période d'induction. Des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre d'environ 8  $\mu$ g/ml ont été observées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu une dose d'entretien de 40 mg d'Humira toutes les deux semaines. Élimination Les analyses pharmacocinétiques de populations portant sur des données recueillies chez plus de 1300 patients atteints de PR, ont révélé une tendance à une augmentation de la clairance apparente de l'adalimumab avec une augmentation du poids corporel. Après ajustement en fonction des différences pondérales, le sexe et l'âge ont semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab. Il a été observé que les taux sériques d'adalimumab libre (non lié aux anticorps anti-adalimumab, AAA) étaient plus bas chez les patients dont les AAA étaient mesurables. Insuffisance hépatique ou rénale Humira n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. **5.3 Données de sécurité précliniques** Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de toxicité portant sur le développement embry-fœtal et le développement périnatal a été réalisée chez des singes cynomolgus à 0,30 et 100 mg/kg (9-17 singes/groupe) ; elle n'a pas révélé de signe de foeto-toxicité de l'adalimumab. Ni une étude du pouvoir carcinogène, ni une évaluation standard sur la fertilité et la toxicité post-natale n'ont été effectuées avec l'adalimumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps présentant une réactivité croisée limitée avec le TNF de rongeur et du développement d'anticorps neutralisants chez le rongeur. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Mannitol Acide citrique monohydraté Citrate de sodium Phosphate monosodique dihydraté Phosphate disodique dihydraté Chlorure de sodium Polysorbate 80 Hydroxyde de sodium Eau pour préparations injectables **6.2 Incompatibilités** En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **6.3 Durée de conservation** 2 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Humira 40 mg solution injectable en seringue préremplie à usage unique (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille avec un capuchon protecteur d'aiguille (élastomère thermoplastique). Boîtes de : 2 seringues préremplies (0,8 ml de solution stérile) avec chacune 1 tampon d'alcool, sous plaquette thermoformée. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Humira ne contient pas de conservateurs. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB Royaume-Uni Représentant local : Bureau de liaison Abbvie Biopharmaceuticals GmbH, villa N° 12 Hai Houidjedj Bouledja, Rocade sud, Ben Aknoun, Alger, Algérie **8. NUMÉRO ET DATE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT** 16/09/21J 058/498 du 05 Mars 2017 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastro-entérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. **9. DATE DE RÉVISION DU TEXTE** 29 Novembre 2017.

Offrez à vos patients atteints de la maladie de Crohn  
le moyen de vivre pleinement leur vie

*destination you™*



*Amine\**

\*Patient hypothétique.

**Indication<sup>1</sup>**

Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

abbvie

 **HUMIRA**<sup>®</sup>  
adalimumab  
*destination you™*

NWAHUG170365