



Biothérapie des rhumatismes inflammatoires chroniques et médecins généralistes : une enquête “ vraie-vie ” dans le département du Var

Laura Flandrin

► To cite this version:

Laura Flandrin. Biothérapie des rhumatismes inflammatoires chroniques et médecins généralistes : une enquête “ vraie-vie ” dans le département du Var. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01912881

HAL Id: dumas-01912881

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01912881>

Submitted on 18 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques et médecins généralistes : une enquête «vraie-vie» dans le département du Var.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Novembre 2017

Par Madame Laura FLANDRIN

Née le 5 août 1984 à Nouméa (NOUVELLE CALEDONIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean	Président
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	Assesseur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) DAUMAS Aurélie	Assesseur
Madame le Docteur PIERI-BALANDRAUD Nathalie	Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUBE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVIERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETTELL Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOIR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GARCIA Stéphane	MICHEL Gérard
CASANOVA Dominique	GARIBOLDI Vlad	MICHELET Pierre
CASTINETTI Frédéric	GAUDART Jean	MILH Mathieu
CECCALDI Mathieu	GENTILE Stéphanie	MOAL Valérie
CHABOT Jean-Michel	GERBEAUX Patrick	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GEROLAMI/SANTANDREA René	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIORGI Roch	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIOVANNI Antoine	MUNDLER Olivier
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GIRARD Nadine	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GIRAUD/CHABROL Brigitte	NICCOLI/SIRE Patricia
		NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GONCALVES Anthony	TAIEB David
NICOLLAS Richard	REYNAUD Rachel	THIRION Xavier
OLIVE Daniel	RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal
OUAFIK L'Houcine	RIDINGS Bernard Surnombre	THUNY Franck
PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCH Antoine	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TURRINI Olivier
PARRATTE Sébastien	ROSSI Dominique	VALERO René
PAUT Olivier	ROSSI Pascal	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SAMBUC Roland	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SARLES Jacques	VITON Jean-Michel
PIARROUX Renaud	SARLES/PHILIP Nicole	
PIERCECCHI/MARTI Marie- Dominique	SASTRE Bernard Surnombre	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VIEHWEGGER Heide Elke
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	SEBAG Frédéric	XERRI Luc
POUGET Jean Surnombre	SEITZ Jean-François	
RACCAH Denis	SERRATRICE Jacques	
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	
REGIS Jean	SIMON Nicolas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	ODIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAÏM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH)	
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)
	CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Sumombre BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Sumombre MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
BRANDENBURGER Chantal (PRCE)	ROLL Patrice (PU-PH)
BURKHART Gary (PAST)	GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
	KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
	LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)
METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)	
PERRIN Jeanne (MCU-PH)	
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
GUEDJ Eric (PU-PH)	AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)	BONELLO Laurent (PU PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH)	BONNET Jean-Louis (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)	CUISSET Thomas (PU-PH)
	DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)	FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)	FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
	HABIB Gilbert (PU-PH)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)	PAGANELLI Franck (PU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)	THUNY Franck (PU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)	CHIRURGIE DIGESTIVE 5202
	BERDAH Stéphane (PU-PH)
BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604	HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
	LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre	SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)	SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)	BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)
CHAUDET Hervé (MCU-PH)	CHIRURGIE GENERALE 5302
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)	DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)	MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)	SEBAG Frédéric (PU-PH)
SOULA Gérard (MCU-PH)	TURRINI Olivier (PU-PH)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)	BEGE Thierry (MCU-PH)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)	

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loic (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603 LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503 BROUQUI Philippe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH) MILLION Matthieu (MCU-PH)	BARTOLI Christophe (MCU-PH) BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301 BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) Sumombre GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH) SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité EBBO Mikael (MCU-PH) GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905 BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) DELARQUE Alain (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH) MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602 BOTTA Alain (PU-PH) Sumombre LEUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH) BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH) NEPHROLOGIE 5203 BERLAND Yvon (PU-PH) BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) MOAL Valérie (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)
NUTRITION 4404 DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) ATLAN Catherine (MCU-PH) BELIARD Sophie (MCU-PH) MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	NEUROCHIRURGIE 4902 DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH) CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
OPHTALMOLOGIE 5502	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	
	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOTRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Nathalie Pieri-Balandraud,

pour ta confiance, ton aide précieuse, tes conseils et ta disponibilité. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail à un moment important pour moi : je ne t'en serai jamais assez reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Jean Roudier,

pour votre gentillesse et la qualité de votre enseignement. Vous m'avez donné le goût de la rhumatologie et m'avez appris à mieux appréhender le patient « rhumatologique » dans ma pratique de médecin généraliste.

A Monsieur le Professeur Pierre Lafforgue et à Monsieur le Professeur Gilles Kaplanski,

pour votre enthousiasme d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous en suis profondément reconnaissante.

A Madame le Docteur Aurélie Daumas,

pour votre gentillesse d'avoir répondu positivement et rapidement à l'élaboration de ce jury. Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Marie-Caroline Guzian et au Docteur Olivier Muis-Pistor,

pour votre sympathie et votre savoir transmis. Je ne garde que de bons souvenirs de mon semestre sous vos ailes.

Au Docteur Frédéric Leccia,

pour votre confiance, votre patience et vos qualités humaines et professionnelles. Vous m'avez conforté dans mon choix de devenir médecin généraliste, et aujourd'hui je m'épanouis dans cette discipline en partie grâce à vous.

Au Docteur Etienne Alliot,

pour ta confiance, ta gentillesse. Merci de m'avoir ouvert les portes de ton cabinet médical pendant ces 4 années de remplacement : j'ai adoré y travailler et ne désespère pas de pouvoir y revenir un jour !

A mes anciens chefs Toulonnais : de Pédiatrie, de Gynécologie, de Pneumologie et des Urgences et plus particulièrement Dr Lyèce Belhabib, Dr Claude Dausset, Dr Adriana Raspopa, Dr Clarisse Valette, Dr Lucie Dourlens, Dr Denis Delnista, Dr Sandrine Mastropasqua, Dr Nathalie Manzone, Dr Evelyne Duval, Dr Tiziana Platino, Dr Marie-Eve San Marco, Dr Claude Duranseau, Dr Pascale Seuzaret, Dr Cédric Sulpice, Dr Vincent Carret.

A mes anciens co-internes : Manon, Delphine, Morgan, Sylvie, Iuliana, Thomas F., Charlotte, Juliane, Antoine, Florent et Thomas G,
pour votre sympathie et nos partages de joies et de galères.

A mes anciens co-externes : Juliette, Fabien, Arnaud, Marie J., Nabil, Fanny, Marie B.,

A l'internat Toulonnais de Font-Pré et de Ste-Musse,

Josie et Valérie pour votre présence sans faille et votre soutien : vous avez été des « tatas » fantastiques et je ne vous oublierai jamais. Sans oublier Alain de loin Alain de Font-pré;

Marine ma co-organisatrice de soirées, le trio Nicolas, Cyrille et Abdel ;

Aux lundis de l'Atelier et aux belles rencontres que j'y ai faites : Joana, Aurélien M, Aurélien D, Matthieu, Cazou, André, Etienne, Dany.

A mon amie d'enfance Delphine,

retrouvée sur le chemin de la fac, à tous nos bons moments passés ensemble et à venir.

A mes amies des années Fac : Monique, Stéphanie, Gwladys, Caroline, Fanny et Magali

pour toutes ces années passées à vos côtés, qui ont sans nul doute permis d'égayer ce long cursus.

A la Corse,

pour m'avoir si bien accueillie pendant mes 2 semestres. Je pense tout particulièrement à Florence et Sébastien, mais aussi Charlotte et les familles Giagheddu, Ballotti, Meulet, Vidoni-Leccia.

Au CCM du 205 rue Ste Cécile,

Père Host du Roure, Anne, Juliette, Marina, Olivier, Pauline P., Hamina, Sébastien, Joseph, Pauline G., Benjamin, Yasmine, Amandine.

A mes parents,

pour votre énergie déployée pendant ces longues années pour me permettre de réaliser mon souhait de devenir médecin, pour votre présence et votre aide au quotidien, je vous aime.

A mes grands-parents,

Mam et Tad, Pépé et Mamie : pour tout l'Amour que vous m'avez donné, votre dévouement auprès de vos petits-enfants. Vous n'êtes peut-être plus là aujourd'hui, mais mes pensées sont toujours avec vous. J'espère que de là-haut vous serez fiers de moi !

A mes sœurs chéries,

Pascale, mon modèle, pour ton soutien et ta confiance : tu as toujours été là quand j'en avais besoin ;

Margaux, pour ta présence et ton rôle de « super » tatie auprès de Mathilde.

A mes frères,

Loïc, Samuel, Lucien et Pierre-Yves, pour vos rôles de grand-frères soucieux et aimants. Un merci tout particulier à Loïc pour m'avoir aidé à la mise en page de ce travail.

A mon beau frère,

Giorgio, pour ton aide précieuse quand je sèche devant des cas d'orthopédie, pour ta gentillesse.

A mes belles-sœurs,

Laurence, pour ta gentillesse et ta bienveillance ;
Céline et Emeline, pour votre sympathie.

A mes nièces et neveu : Agathe, Noémie, Chiara, Victoire, Thaïs, Apolline et Baptiste,
pour votre insouciance et votre joie de vivre : vous faites de moi une tante comblée !

A Eduart,

pour l'Amour que tu me portes, ta patience, ta tolérance et ta présence à mes côtés.

A ma Mathilde D'Amour,

ma petite fille qui grandit si vite et que j'aime du plus profond de mon cœur : j'espère
que tu seras fière de ta Maman !

Et à toutes les rencontres exceptionnelles faites au décours de mon cursus universitaire
et de mon activité professionnelle.

Table des matières

I. INTRODUCTION : Concepts fondamentaux.....	6
1. Les Rhumatismes inflammatoires chroniques	6
A. La Polyarthrite rhumatoïde.....	6
B. Les spondyloarthropathies.....	8
a. La spondylarthrite ankylosante	9
b. Le rhumatisme psoriasique	10
2. Définition d'une biothérapie	11
3. Nomenclature des biothérapies	12
4. Rappels sur la structure des anticorps	13
5. Les anticorps monoclonaux	14
6. Les protéines de fusion mimant le récepteur.....	18
7. Les différents agents biologiques dans les RIC.....	18
A. La modulation des cytokines pro-inflammatoires	18
a. Les anti-TNFα	18
b. L'inhibition de l'IL-1.....	25
c. L'inhibition de l'IL-6.....	26
d. L'inhibition de l'IL-17A.....	26
e. L'inhibition de l'IL-12/23.....	27
B. La modulation de l'immunité acquise.....	29
a. Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B.....	29
b. L'inhibition des lymphocytes T.....	29
8. Les biosimilaires	30
9. Place et indications des biothérapies dans les RIC	33
A. Dans la polyarthrite rhumatoïde :	33
B. Dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique :	35

10. Tolérance des biothérapies dans les RIC	37
A. Principaux effets secondaires des biothérapies :	38
a. Les anti-TNF α :	39
b. Le Rituximab :	39
c. L'abatacept :	40
d. Le tocilizumab :	40
e. Le sécukinumab :	41
f. L'ustékinumab :	41
g. L'anakinra :	42
B. Contre-indications et précautions d'emploi des biothérapies	42
a. Les anti-TNF α :	42
b. Le rituximab :	43
c. L'abatacept :	43
d. Le tocilizumab :	44
e. Le sécukinumab :	44
f. L'ustékinumab :	45
g. L'anakinra :	45
11. Situations particulières	46
A. Grossesse/allaitement et biothérapies	46
B. Vaccinations et biothérapies	50
C. Acte chirurgical et biothérapies	52
12. Bilan pré-thérapeutique à réaliser lors de l'initiation d'une biothérapie pour un RIC	53
13. Rôle du médecin généraliste dans les RIC	57
II. OBJECTIFS ET MÉTHODES	58
1. OBJECTIFS	58
A. Objectif principal	58
B. Objectifs secondaires	58
2. MÉTHODES	58
A. Population d'étude	58
B. Le questionnaire	58
C. Type d'enquête	60

III. RÉSULTATS.....	61
1. Caractéristiques de la population étudiée	61
2. Le MG et les biothérapies en pratique courante	63
3. MG et cas pratiques	69
IV. DISCUSSION	75
1. Le MG et les biothérapies en pratique courante	75
A. Formation des MG sur les biothérapies : états des lieux.....	75
a. Les connaissances des biothérapies.....	75
b. L'expérience personnelle du MG face aux biothérapies.....	76
c. Les réponses aux cas pratiques	78
2. La place du MG dans le suivi de patients sous biothérapies pour un RIC.....	78
A. Rôle de prévention :	79
B. Rôle d'éducation :	79
3. Réflexions sur les types d'actions à entreprendre	79
V. CONCLUSION	81
VI. BIBLIOGRAPHIE	83
VII. ANNEXES.....	89
VIII. TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	111

ABRÉVIATIONS

RIC : Rhumatisme inflammatoire chronique

PR : Polyarthrite rhumatoïde

SA : Spondylarthrite ankylosante

RPso : Rhumatisme psoriasique

MCP : Métacarpo-phalangienne

IPP : Inter phalangienne proximale

ACR : American College of Rheumatology

EULAR : European League Against Rheumatism

FR : Facteur Rhumatoïde

Ac : Anticorps

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

DAS 28 : Disease Activity Score 28

SpA : Spondyloarthrite

HLA : Human Leukocyte Antigen

IPD : Inter-phalangienne distale

GRAPPA : Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoraitic Arthritis

CASPAR : Classification of Psoriatic Arthritis

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP : C-Reactive Protein

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctional Index

PASDAS : Psoriatic Arthritis Disease Activity Score

PSARC : Psoriatic Arthritis Response Criteria

TNF : Tumor Necrosis Factor

IL : Interleukine

Fc : Fragment constant

Ig : Immunoglobuline

DCI : Dénomination Internationale Commune

CDR : Complementarity Determining Regions

VS : Vitesse de sédimentation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

MTX : Méthotrexate

CTLA4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

DMARD : Disease Modifying anti-Rheumatic Drug

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

IV : Intra-Veineux

SC : Sous-Cutané

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

RCP : Résumé Caractéristique Produit

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

SBR : Société Britannique de Rhumatologie

HCSP : Haut Conseil de Santé-Publique

HAS : Haute Autorité de Santé

MG : Médecin Généraliste

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

ETP : Education Thérapeutique des Patients

I. INTRODUCTION : Concepts fondamentaux

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) comportent différentes affections dont les plus fréquentes sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondyloarthropathies (la spondylarthrite ankylosante (SA) et le rhumatisme psoriasique (RPso)).

La prévalence de ces RIC est de l'ordre de 0,3% -2% dans la population Française [1-2].

Ces pathologies sont responsables de douleurs articulaires et/ou rachidiennes, de déformations articulaires et/ou d'un enraidissement du rachis avec, au final, un retentissement fonctionnel, un handicap voire une réduction de l'espérance de vie [3-5].

L'avènement de nouveaux traitements (appelés biothérapies) a apporté une nouvelle dimension dans la prise en charge de ces RIC.

Ces biothérapies sont des molécules fabriquées dans du matériel vivant et sont dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation.

1. Les Rhumatismes inflammatoires chroniques

A. La Polyarthrite rhumatoïde

La PR est le plus fréquent des RIC dont l'évolution se caractérise par des poussées inflammatoires liées à une inflammation de la membrane synoviale.

La PR est une maladie chronique de déterminisme complexe et multifactoriel, d'évolution imprévisible, source de handicap fonctionnel potentiellement sévère, susceptible de perturber gravement la qualité de vie sociale et professionnelle. Même si la recherche a permis depuis ces vingt dernières années des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes immunologiques de la maladie, les causes initiales du déclenchement de la PR demeurent inconnues.

Diagnostic précoce et évaluation initiale

De nombreux arguments plaident pour un diagnostic précoce de la PR. En effet, les destructions ostéo-cartilagineuses surviennent tôt dans l'évolution de la maladie (10 à

15% des PR ont des érosions après 3 mois d'évolution, 30% à un an, 70% à 3 ans, et 95% à six ans) [6] et sont irréversibles.

La démarche diagnostique de PR débutante est difficile, elle doit amener le praticien à remplir trois objectifs majeurs :

- Reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR : le diagnostic de PR doit être envisagé devant une polyarthrite évoluant depuis plus de 6 semaines, d'autant qu'elle atteint les articulations des poignets, métacarpo-phalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (IPP), qu'elle a un caractère symétrique et qu'il existe une raideur matinale d'au moins 30 minutes.
- Eliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini
- Rechercher devant cette PR probable des éléments permettant de prédire l'évolution vers une PR chronique destructive

auxquels s'ajoutent les critères de classification 2010 ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) [Annexe 1]. La population cible de ces critères correspond aux patients ayant au moins une synovite clinique constatée par un médecin et qui ne réponde pas à un autre diagnostic plus probable que la PR.

La réalisation d'examens biologiques est destinée à rechercher un syndrome inflammatoire biologique (inconstant dans ses formes débutantes) et la présence d'anomalies immunologiques. Le Facteur rhumatoïde (FR) est le plus souvent absent au cours des six premiers mois d'évolution. En revanche, la présence d'Anticorps (Ac) anti protéines citrullinées a une sensibilité de 68% dans une PR débutante, mais surtout une spécificité élevée 97% [7].

Les radiographies des deux mains, des deux poignets de face, des deux pieds de face et trois quarts, et de toute articulation douloureuse, sont destinées à rechercher des érosions précoces et serviront de référence pour le suivi évolutif. Si ces radiographies sont normales, l'échographie-doppler voire l'IRM (Image par Résonance Magnétique) peuvent mettre en évidence des synovites ou des érosions articulaires.

Objectifs thérapeutiques

La PR est une urgence thérapeutique : elle nécessite une prise en charge spécialisée, précoce, individualisée et multidisciplinaire.

Le traitement précoce est déterminant dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme.

Dès que le diagnostic est posé, un traitement de fond doit être débuté.

L'objectif du traitement est la rémission clinique ou au minimum la faible activité pour chaque patient. La rémission clinique peut-être définie par l'absence de signes et de symptômes cliniques d'inflammation. Dans la pratique on utilise des indices composites d'activité et notamment le DAS28 (Disease Activity Score 28) [8] : rémission = $\text{DAS28} < 2,6$ et faible niveau d'activité = $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$.

Le suivi de la maladie

Il est réalisé conjointement par le médecin généraliste traitant et le médecin spécialiste rhumatologue. Il doit être fréquent tant que la maladie est active.

Il est recommandé de suivre l'activité de la maladie de façon mensuelle jusqu'au contrôle de la maladie puis tous les trois mois : c'est le « tight control » ou « contrôle serré » avec stratégie thérapeutique dynamique.

En l'absence d'amélioration à 3 mois et si l'objectif n'est pas atteint à 6 mois, il faut réviser la stratégie thérapeutique et généralement modifier ou changer le traitement de fond [9].

B. Les spondyloarthropathies

Le concept de spondylarthropathies regroupe des RIC qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun dont font partie la SA et le RPso.

Une nouvelle terminologie a été introduite permettant de décrire au mieux le phénotypage clinico-radiographique d'un patient atteint de spondyloarthrite :

- Spondyloarthrites axiales (SpA axiales)
 - Radiographiques = avec sacroiliite radiographique = spondyloarthrite ankylosante
 - Non radiographiques = sans sacroiliite radiographique

- Spondyloarthrites périphériques articulaires (SpA périphériques)
 - Érosives
 - Non érosives
- Spondyloarthrites périphériques enthésitiques (SpA enthésitiques).

La prévalence globale de l'ensemble des spondylarthropathies est de 2% en France, le sex ratio étant de 1,5 (hommes/femmes). La majorité des cas débute chez l'adulte jeune avant 35 ans. Les manifestations cliniques des spondylarthropathies combinent de façon variable : un syndrome pelvirachidien ou axial, un syndrome enthésopathique, un syndrome articulaire périphérique, un syndrome extra-articulaire (iritis, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entéocolopathie MICI ou RCUH).

Le diagnostic précoce de SpA est difficile et repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et d'imagerie.

a. La spondylarthrite ankylosante

La SA est la forme la plus typique et la plus sévère, caractérisée par une atteinte du squelette axial (rachis et sacro-iliaques) conduisant à une ankylose.

Sur le plan clinique, elle se manifeste par un syndrome pelvi-rachidien prédominant. L'atteinte sacro-iliaque radiologique, la sacroiliite stade 2 bilatérale ou stade 3, est un critère majeur parmi les critères du groupe ASAS et un critère indispensable pour porter le diagnostic de SA, selon les critères de classification de New-York modifiés [Annexe 2].

Dans certaines formes sévères, l'évolution peut se faire vers une ankylose rachidienne complète, par ossification des enthèses.

L'atteinte rhumatismale périphérique est présente dans 50 % des cas. La manifestation extra-rhumatismale la plus fréquente est l'uvéite antérieure aiguë, présente dans 10 à 30 % des cas, parfois révélatrice et évoluant de façon indépendante de l'atteinte rhumatismale.

L'évolution chronique de la spondylarthrite ankylosante se fait par poussées, plus ou moins interrompues par des périodes de rémission, sur une période de dix à vingt ans, à l'origine d'un handicap fonctionnel dans les formes sévères.

La réalisation d'examens biologiques recherche un syndrome inflammatoire biologique (très inconstant), une négativité des FR et Ac anti protéines citrullinées, le typage HLA

(Human Leukocyte Antigen) complet dont HLA-B27 fortement associé aux SpA (prévalence supérieure à 90% dans la SA) avec un résultat négatif qui ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

L'élément d'imagerie pris en compte pour le diagnostic est à ce jour la mise en évidence sur les articulations sacro-iliaques d'un œdème osseux sous-chondral en IRM, objectivé sur au moins 2 coupes consécutives si une seule zone topographique est anormale, ou sur la présence d'un œdème osseux sur au moins 2 sites péri-articulaires différents. Ces anomalies pour être retenues doivent être non équivoques, d'étendue suffisamment importante [10].

b. Le rhumatisme psoriasique

Les manifestations sont typiquement hétérogènes et le patient peut souffrir de rachialgies inflammatoires dans le contexte d'enthésites, de spondylites ou de sacro-iliites, définissant une atteinte dite axiale. L'atteinte peut également être périphérique, sous la forme de tendinites, d'enthésites, de dactylites et de synovites. Les synovites ou arthrites sont typiquement oligo-articulaires et asymétriques. Il existe également une forme où l'atteinte périphérique est symétrique et peut alors ressembler à une PR. Elle s'en distingue par son atteinte préférentielle des articulations interphalangiennes distales (IPD), souvent épargnées dans la PR, et une inflammation surtout péri-articulaire à l'insertion des ligaments et de la capsule articulaire.

Contrairement à la PR, le FR et les AC anti protéines citrullinées sont le plus souvent négatifs et le syndrome inflammatoire biologique est peu important, voire absent.

Bien qu'appartenant aux SpA, le RPso possède des caractéristiques radiologiques qui lui sont propres et qui orientent souvent le diagnostic : il s'agit de l'association souvent évocatrice de lésions destructrices (érosion marginale, ostéolyse) et de lésions reconstructrices (hyperostose, appositions périostées, périostite, enthésiophytes souvent exubérants, surtout au rachis, ankylose).

Afin de prendre en compte les différentes manifestations, le groupe international GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) a émis des critères diagnostiques qui englobent les différentes formes de RPso. Ce sont les critères CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) [Annexe 3], publiés en 2006 [11] et servent de référence pour le diagnostic dans la majorité des études cliniques.

Objectifs thérapeutiques et suivi de la maladie

L'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité.

En raison du caractère variable dans le temps et pour un individu donné de la présentation et de l'activité de la maladie, des difficultés d'en prédire son évolution et de la diversité des traitements médicamenteux, il est impossible de préconiser un rythme ou un type de suivi unique et universellement applicable. Le caractère chronique de cette pathologie justifie toutefois un suivi systématique minimal qui sera adapté en fonction des symptômes et de l'évolutivité.

L'atteinte articulaire de la maladie, axiale et/ou périphérique nécessite l'usage d'un outil adapté à son évaluation et son suivi parmi ceux disponibles [12] :

Pour les formes axiales de la maladie, il est recommandé d'employer le BASDAI (couplé à la CRP) et ou l'ASDAS pour mesurer l'activité de la maladie, le BASFI pour en évaluer le retentissement fonctionnel.

Pour les formes avec atteinte périphérique prédominante ou associée, les comptes articulaires (nombre d'articulations douloureuses et gonflées), des indices d'activité comme le DAS seront à privilégier, dans le RPso le PASDAS et le PSARC peuvent être utilisés.

2. Définition d'une biothérapie

Une immunothérapie peut se concevoir en développant un outil « biologique » dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire.

Deux prérequis sont nécessaires :

- Avoir la capacité de créer des outils biologiques, en particulier des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion, comme par exemple un récepteur soluble.
- Savoir identifier une cible thérapeutique très spécifique pour agir au cœur de la maladie.

La biothérapie est une thérapie utilisant des molécules, des cellules, voire des tissus à des fins thérapeutiques. Elle agit sur des cibles thérapeutiques très spécifiques.

Il existe de nombreuses catégories de bio-médicaments, les principales sont les vaccins,

les protéines thérapeutiques (facteurs de croissance, hormones, cytokines, protéines de fusion, facteurs plasmatiques, enzymes, etc.) ainsi que les anticorps monoclonaux.

Grâce aux connaissances des mécanismes inflammatoires mis en jeu dans les pathologies étudiées, il est aujourd'hui possible d'agir sur des acteurs spécifiques de la réaction inflammatoire.

Les biothérapies actuellement utilisées dans le traitement des RIC peuvent être schématiquement réparties en 2 groupes :

- les anti-cytokines : les cibles de ces agents sont des cytokines pro-inflammatoires et notamment le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) qui en est le chef de file, l'interleukine (IL)- 1, l'IL-6, l'IL-17A, l'IL-12 et l'IL-23.
- les agents anti cellulaires qui ciblent les lymphocytes B et les lymphocytes T.

3. Nomenclature des biothérapies

Les principales biothérapies immuno-modulatrices sont, soit des anticorps monoclonaux, soit des protéines de fusion entre récepteur d'intérêt et fragment constant (Fc) d'immunoglobuline (Ig) humaine.

Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de la biothérapie. Cette nomenclature est fondée sur la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule [13].

Au terme « monoclonal » est associé le suffixe « mab », abréviation de « monoclonal antibody » qui sera porté par la dernière syllabe de la DCI de l'anticorps.

L'avant-dernière syllabe concerne l'origine de l'anticorps monoclonal : « u » pour l'homme (human), « o » pour la souris, « e » pour le hamster, « i » pour le primate et « a » pour le rat, « xi » si l'anticorps est chimérique et « zu » s'il est humanisé.

L'antépénultième syllabe se réfère à la maladie ou au système ciblé par l'anticorps : dans le cadre des RIC on utilisera « lim » pour le système immunitaire, « tum » pour tumeurs, « kin » pour interleukine.

Pour des soucis de prononciation, la dernière lettre de cette syllabe peut être élidée (exemple :ritu(m)ximab).

La première syllabe est donnée de façon à composer un nom unique pour l'anticorps.

5. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps qui ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont identiques et produits par une même cellule.

La mise au point des anticorps monoclonaux a été possible grâce à la technique des hybridomes, développée en 1975 par César Milstein et Georges Köhler [14].

Le principe de cette technique est d'injecter l'antigène contre lequel on veut préparer des anticorps à un animal, qui après quelques semaines, subit un prélèvement des cellules de la rate. Ces cellules renferment les lymphocytes B producteurs des anticorps dirigés contre l'antigène cible. Ces lymphocytes sont alors fusionnés in vitro avec des cellules myélomateuses ayant la propriété de se multiplier indéfiniment. Les cellules hybrides obtenues (« hybridomes ») sont sélectionnées puis multipliées dans un milieu de culture approprié. Elles produisent ainsi des anticorps monoclonaux, purs et en quantités importantes (*Figure 2*).

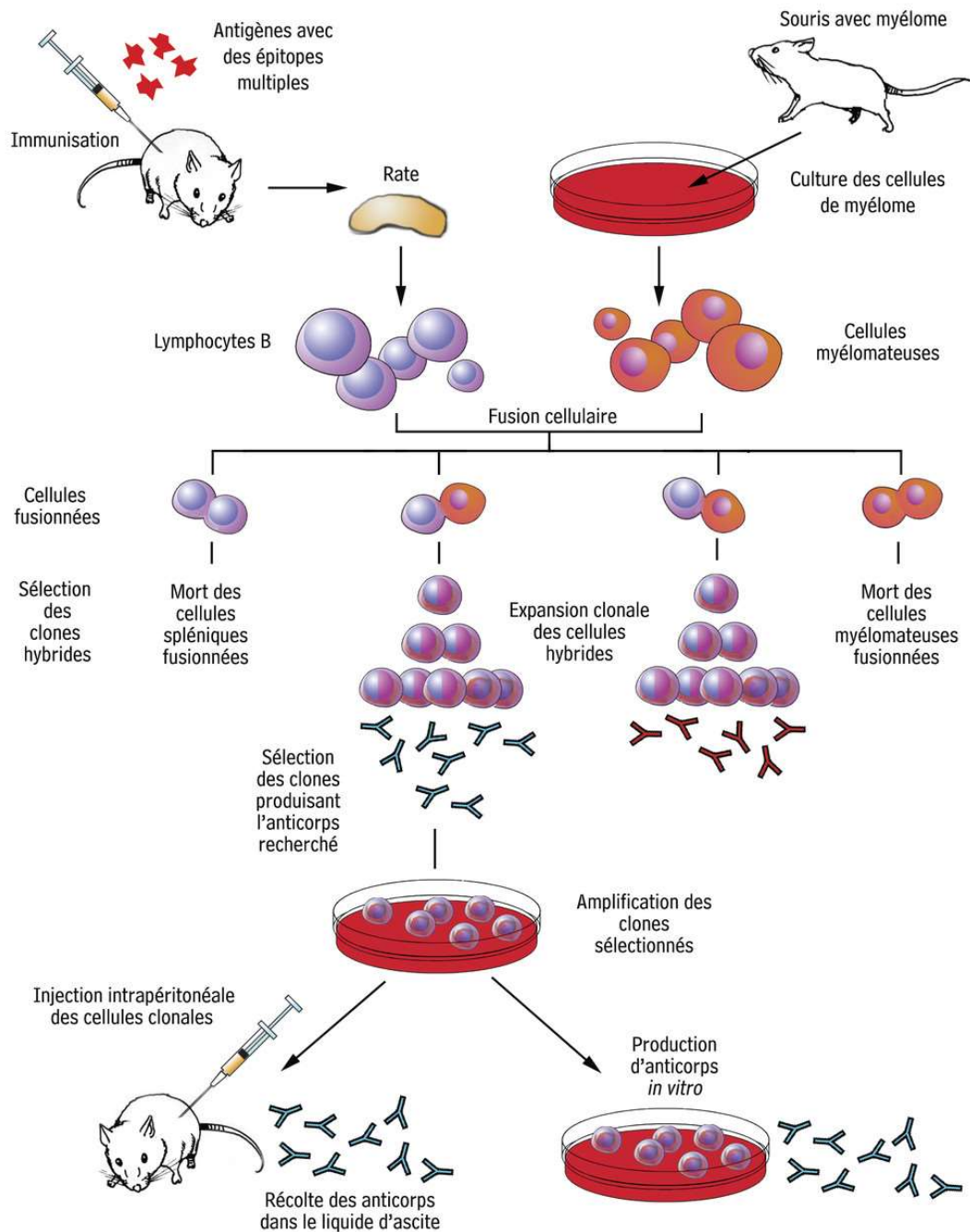


Figure 2: Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes [15].

Dès 1975, les anticorps monoclonaux produits par la technique des hybridomes sont utilisés en thérapeutique et désignés par un nom se terminant par le suffixe «-momab».

Ces anticorps de première génération d'origine murine posaient plusieurs difficultés lors de l'injection chez l'Homme.

En effet la partie constante de l'anticorps présente une certaine spécificité et même s'il n'y a pas de réelle barrière d'espèces, les anticorps de souris ne peuvent pas induire les

fonctions effectrices de manière très efficace chez l'Homme.

De plus, le principal problème posé est la réaction du système immunitaire du receveur contre ces éléments étrangers avec production d'anticorps humains anti-immunoglobuline de souris. Cette immunisation du receveur risque de conduire non seulement à une perte d'efficacité mais aussi à des effets indésirables liés à la formation de complexes immuns.

L'obtention d'anticorps monoclonaux plus « humains » ou totalement humains est donc devenue un objectif central au cours des années 1980-1995.

Les solutions sont venues du domaine de la biologie moléculaire et des immenses progrès faits dans ce domaine. On observera ainsi une production d'anticorps chimériques dans un premier temps, puis humanisés et enfin totalement humains.

Anticorps chimériques

Les anticorps chimériques, désignés par le suffixe «-ximab», possèdent une partie constante d'origine humaine et une partie variable d'origine murine, ils peuvent donc être considérés comme humains à environ 75%. Pour les obtenir, il a fallu isoler les séquences d'ADN codant les domaines VL et VH de l'immunoglobuline murine d'intérêt et les recombinaison avec des séquences codant des domaines constants d'immunoglobuline humaine, l'expression de ces deux séquences recombinées permet alors d'obtenir un anticorps hybride humain murin.

Un tel anticorps conserve la spécificité et l'affinité pour l'antigène cible de l'anticorps murin de départ. Ceci tout en permettant une action effectrice optimale sur les cellules de l'immunité et en présentant une moindre immunogénicité chez le receveur grâce à la partie constante humaine (*Figure 3*) [16-17].

Anticorps humanisés

Les premiers anticorps dits humanisés, désignés par le suffixe «-zumab», ont été obtenus par greffage de CDR d'anticorps murins (possédant la spécificité recherchée) sur un anticorps humain, en remplacement de ses propres CDR. Le choix de l'anticorps humain est fondamental car il faut que la trame des domaines variables des chaînes lourdes et des légères ait une structure permettant la greffe des CDR murins.

Le but de l'humanisation d'un anticorps est de produire des régions variables proches

des régions humaines sans que l'anticorps humanisé perde l'affinité et la spécificité de l'anticorps murin (*figure 3*) [18].

Anticorps humains

Enfin une dernière génération d'anticorps a vu le jour, les anticorps totalement humains, portant le suffixe «-mumab». La plus grande partie des anticorps humains est produite in vitro par la méthode du Phage-Display ou par l'intermédiaire de souris transgéniques.

Le « Phage Display » est une technique de sélection in vitro permettant d'obtenir des anticorps totalement humains à partir de banques combinatoires construites avec des domaines à la fois variables et constants humains. Les domaines spécifiques contre l'antigène d'intérêt sont fusionnés aux régions constantes d'IgG humaines pour générer des anticorps humains [19].

Parallèlement, il existe une autre possibilité qui consiste à l'utilisation de souris transgéniques. En effet, celles-ci comportent dans leur génome une grande partie des gènes d'anticorps humains, ce qui permet d'obtenir directement des anticorps humains après immunisation avec l'antigène de choix et après utilisation de la technique des hybridomes (*Figure 3*).

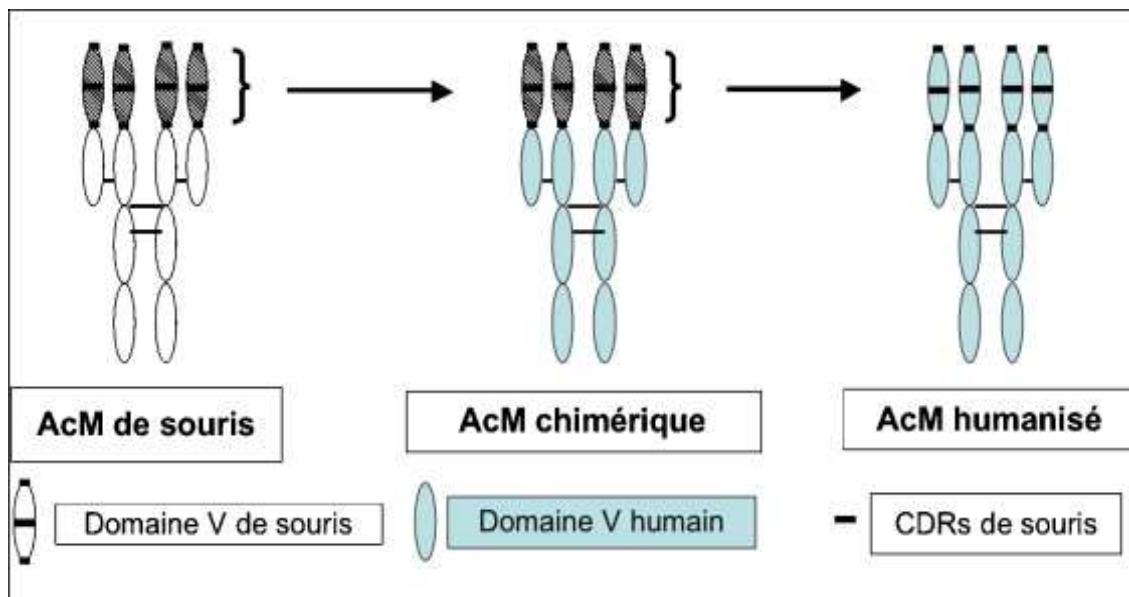


Figure 3: Schéma représentant le passage d'un anticorps monoclonal de souris à un anticorps chimérique et à un anticorps humanisé [20].

(AcM : anticorps monoclonal ; V : domaine variable ; CDRs : Complementarity Determining Regions)

6. Les protéines de fusion mimant le récepteur

Une autre classe de protéines recombinantes, dont la structure est proche de celles des anticorps, a été artificiellement construite par ingénierie moléculaire. Ces molécules sont regroupées sous le nom de protéines de fusion.

Elles contiennent une région Fc dérivée des IgG1 humaines, fusionnée à un ectodomaine de protéines principalement membranaires : celui du récepteur du TNF α de type 1 (p75) [Étanercept : ENBREL®], et celui de la molécule CTLA4 [Abatacept : ORENCIA®].

Ces molécules homodimériques du fait de la présence d'une région Fc, servent de leurre (decoy), en bloquant l'interaction des ligands naturels du récepteur TNF α et des molécules CD80 et CD86, respectivement, et sont donc à ranger dans la catégorie de molécules immuno-modulatrices.

7. Les différents agents biologiques dans les RIC [annexe 4]

Un nombre important de cellules et de médiateurs solubles joue un rôle clé dans la pathogénie de la PR mais aussi de la SA et du RPso.

L'identification de ces acteurs a permis avec succès le développement de thérapeutiques ciblées qui, par leur effet sur l'inflammation articulaire et les mécanismes de destruction articulaire, ont transformé la prise en charge et l'évolution de ces maladies.

A. La modulation des cytokines pro-inflammatoires

a. Les anti-TNF α

Ces médicaments sont capables de bloquer ou d'inactiver le TNF α , l'une des cytokines les plus impliquées dans la réponse inflammatoire et les destructions ostéo-articulaires.

Pour moduler le TNF α deux possibilités sont offertes :

-un anticorps monoclonal anti-TNF α avec les spécialités suivantes : infliximab (REMICADE®), adalimumab (HUMIRA®), certolizumab pegol (CIMZIA®) et golimumab (SIMPONI®) ;

-un récepteur soluble du TNF α avec l'étanercept (ENBREL®) ;

Ces spécialités sont à prescription initiale hospitalière dont la prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastroentérologie, chirurgie digestive, dermatologie,

pédiatrie ou médecine interne. Ces médicaments doivent être prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » [21].

Seul le REMICADE® est réservé à l'usage hospitalier du fait de sa galénique sous forme de perfusion.

Le traitement par anti-TNF α a permis d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation, traduit par une amélioration clinique et par une diminution rapide dès la deuxième semaine des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP) [22]. Cette amélioration clinique a été renforcée par l'utilisation concomitante du méthotrexate dont l'association aux anti-TNF α est actuellement la stratégie thérapeutique la plus efficace dans la PR. Outre l'amélioration des patients, elle a permis d'obtenir un pourcentage élevé de rémission (souvent définie par le DAS28 dans les essais thérapeutiques) pouvant atteindre 50 % dans les PR récentes. Parallèlement à cette amélioration clinique, l'efficacité des anti-TNF α permet une amélioration des paramètres de qualité de vie, une amélioration du handicap et des capacités de travail, une réduction fréquente voire un arrêt de la corticothérapie et probablement une diminution du risque cardio-vasculaire de la PR. Surtout l'utilisation des anti-TNF α a permis pour la première fois de prévenir la destruction articulaire engendrée par le processus pathogénique de la PR (prévention des érosions osseuses et de la chondrolyse).

Le rationnel d'inhibition du TNF α dans les SA semble a priori moins clair que dans la PR. Cette cytokine joue un rôle central dans le processus inflammatoire en régulant d'autres cytokines pro-inflammatoires et de nombreux mécanismes et médiateurs de l'inflammation et de l'angiogenèse, impliqués dans les anomalies physiopathologiques. Des arguments plus directs suggèrent l'importance du TNF α dans les lésions des SA: des taux élevés de TNF α ont été détectés dans le sérum de patients atteints de SA ou dans le liquide synovial de patients atteints de RPso. Certains modèles murins transgéniques pour le TNF α développent non seulement des lésions articulaires destructrices, mais aussi ankyloisantes. Chez les patients atteints de SA, les infiltrats inflammatoires des sacro-iliaques contiennent en quantité abondante des lymphocytes, des macrophages et des ARN messagers du TNF α et de sa protéine [23].

A côté de ses arguments physiopathologiques, l'efficacité spectaculaire du TNF α dans les formes actives et sévères de PR et surtout de maladies de Crohn ont été des arguments

forts pour envisager l'inhibition du TNF α dans le traitement des SA.

Tous les anti TNF α sont des médicaments de seconde intention après échec des traitements de fond conventionnels, en particulier du méthotrexate dans la PR.

Infliximab (REMICADE®) [24]

Cette molécule est la première biothérapie anti-TNF α . Son AMM européenne a été obtenue en 1999. Elle ne comportait alors qu'une seule indication, dans le traitement des formes actives sévères ou fistulisées de maladie de Crohn de l'adulte.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est restreinte à certains spécialistes (en gastro-entérologie, médecine interne, chirurgie digestive, rhumatologie ou encore dermatologie).

Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui possède la capacité de se fixer de manière spécifique sur les différentes formes libres et membranaires de TNF α mais pas le TNF β . Sa demi-vie d'élimination est estimée à 10 jours.

La molécule, de par sa structure chimérique présente une immunogénicité non négligeable. L'apparition d'anticorps anti-infliximab est une cause importante d'interruptions de traitement. En effet la formation de ces anticorps accélère l'élimination du biomédicament de l'organisme, elle peut aussi être associée à la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate lors de la perfusion. Cependant on observe une réduction de son immunogénicité lorsque l'infliximab est associé au méthotrexate.

L'administration par perfusion intraveineuse, le risque de choc anaphylactique et la nécessité d'une période de surveillance de deux heures après l'administration restreignent l'usage du produit à l'hôpital.

Présentation et mode d'administration

Infliximab s'administre par voie intra-veineuse, en perfusion lente, le plus souvent sur une durée de deux heures. Le médicament se présente sous forme de flacons de poudre lyophilisée dosés à 100mg d'infliximab.

Le schéma d'administration varie selon l'indication. Il comporte en général une injection de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis une injection de 3 mg/kg toutes les 8 semaines dans la PR et une dose allant jusqu'à 7,5 mg/kg dans la SpA.

Etanercept (ENBREL®) [25]

ENBREL® est le second anti-TNF α à avoir obtenu une AMM, en 2000.

A la différence du REMICADE® et des autres anti-TNF α qui seront traités ultérieurement, ENBREL® n'est pas un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur TNF α mais un récepteur soluble humain recombinant du TNF α .

La présence d'une partie de domaine constant d'immunoglobuline permet de prolonger sa demi-vie plasmatique qui est estimée à environ 70 heures.

La structure entièrement humaine de la molécule la rend très peu immunogène, la production d'anticorps anti-étanercept est donc beaucoup plus rare que pour l'infliximab.

Présentation et mode d'administration

L'administration de l'étanercept est réalisée par voie sous cutanée et cette spécialité est disponible en pharmacie de ville. Il est donc possible que les patients s'auto-administrent le produit, après une formation par le médecin ou un infirmier.

Les laboratoires ont développé le produit sous différentes formes afin de faciliter son mode d'administration en dehors d'une structure hospitalière.

En France, ENBREL® est disponible sous trois formes :

-Seringue pré-remplie de 0,5 mL (soit 25 mg d'étanercept) ou 1 mL (soit 50 mg d'étanercept). Les deux formats sont présentés sous forme de coffret de 4 seringues avec 8 tampons alcoolisés permettant de réaliser 4 injections.

-Flacon de poudre et solvant destiné à la reconstitution d'une solution renfermant 25 ou 50 mg de produit. Il est destiné à l'utilisation en pédiatrie qui nécessite d'administrer une dose de produit adaptée au poids de l'enfant et à l'indication. Il a été remplacé par la spécialité ENBREL® 10 mg pour les enfants de moins de 25 Kg.

-Stylo pré-rempli équipé du système Myclic®, renfermant 1 mL soit 50 mg d'étanercept. Cette forme est appropriée pour une auto-administration par le patient.

L'administration peut se faire sur la face externe du bras, la face avant des cuisses, ou encore l'abdomen à condition de respecter une distance de 5 cm autour du nombril. Il est important de changer de sites d'injections à chaque administration, et d'espacer les injections d'au moins 3 cm. Le schéma d'administration est d'une à deux injections par

semaine selon le dosage.

Adalimumab (HUMIRA®) [26]

HUMIRA® a obtenu sa première AMM européenne en 2003.

Sa première indication, validée en France en 2004, concerne le traitement de la PR, en association avec le méthotrexate ou en monothérapie lorsque cela est impossible, et toujours en deuxième intention après échecs des traitements conventionnels.

L'adalimumab obtiendra ensuite régulièrement de nouvelles indications pour devenir la biothérapie anti-TNF α qui en compte le plus.

Adalimumab est le premier anticorps monoclonal recombinant humain à avoir obtenu une AMM en France. La molécule est exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Cette immunoglobuline est de type IgG1, les séquences qui la composent ont été sélectionnées à partir d'une banque de séquences obtenue par phage display. Cette sélection a permis d'obtenir une molécule de très haute sélectivité et de très haute affinité pour le TNF α , tout en étant parfaitement similaire à une IgG humaine.

La demi-vie d'élimination du produit est d'environ 14 jours.

On relève cependant la formation d'anticorps anti-adalimumab dont la présence semble corrélée avec une diminution de l'efficacité du traitement. Il apparaît toutefois que la formation de tels anticorps est plus fréquente au cours des monothérapies que lorsque le produit est associé au méthotrexate.

Présentations et mode d'administration

Le médicament s'administre par voie sous-cutanée et comme pour l'éta nercept, différentes formes ont été développées dans le but de permettre une utilisation ambulatoire.

Trois formes sont aujourd'hui disponibles en France :

- Pour l'usage pédiatrique, une présentation en flacon renfermant une solution d'adalimumab dosée à 40 mg/0,8 mL a été développée. Cette présentation nécessite de prélever une quantité de produit réduite, adaptée à la surface corporelle de l'enfant et à l'indication.
- Deux autres présentations sous formes de seringue et stylo pré-rempli existent et sont destinées à l'administration chez l'adulte. La quantité de produit dans chacune d'elle est

de 40 mg pour 0,8mL de solution. La posologie peut atteindre 160 mg par administration dans certaines indications, en particulier en gastro-entérologie.

Chaque présentation est disponible sous forme de coffrets renfermant les éléments nécessaires pour réaliser une à six injections selon le format (flacons avec adaptateurs, seringues et aiguilles, seringues pré-remplies, stylos pré-remplis et tampons imbibés d'alcool). Le stylo pré-rempli est équipé d'un système d'injection spécifique, différent de celui de l'ENBREL®.

Le schéma d'administration varie selon les indications, il comporte en général une injection toutes les deux semaines.

Certolizumab pegol (CIMZIA®) [27]

Le certolizumab marque l'arrivée d'une nouvelle génération d'anti-TNF α lorsqu'une première AMM lui est accordée en 2009, dans le traitement de la PR.

Sa structure est particulière : la molécule a été construite à partir d'un fragment Fab provenant d'un anticorps monoclonal humain de type IgG4. Les CDR d'un anticorps murin, le HTNF40, ont été greffés sur la molécule afin de lui conférer son affinité et sa spécificité pour le TNF α . Le choix de la trame sur laquelle les CDR d'intérêts seront greffés est déterminant afin de conserver les propriétés de l'anticorps d'origine vis-à-vis de sa cible. La molécule est donc beaucoup plus légère qu'un anticorps puisqu'elle est réduite à ses domaines VL-CL + VH-CH1.

Une chaîne de polyéthylène glycol a été conjuguée à ce fragment Fab dans le but d'allonger la demi-vie plasmatique du produit. Ce procédé a permis d'obtenir une demi-vie d'élimination équivalente à celle d'un anticorps complet soit environ 14 jours contre 70h pour ENBREL®. Cette pégylation permettrait également de réduire l'immunogénicité de la molécule.

Le ralentissement de la vitesse d'élimination et la structure de la molécule permet une meilleure pénétration du produit au niveau de la zone d'inflammation comparée à l'infliximab ou à l'adalimumab. Le fragment Fab confère au certolizumab la capacité de fixer et de neutraliser les deux formes de TNF α , libres et membranaires.

Par ailleurs, la molécule est dépourvue de fragment Fc. Cette particularité permettrait de minimiser les effets de cytotoxicité dépendante du complément et de lyse cellulaire médiée par les anticorps (ADCC).

Cependant, la molécule présente une certaine immunogénicité malgré sa structure humanisée mais un traitement concomitant par le méthotrexate réduit considérablement la fréquence de cette immunisation.

Présentation et mode d'administration

Le produit est destiné à une administration par voie sous-cutanée. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie renfermant 1 mL soit 200 mg de certolizumab. Après une formation sur la manipulation, le patient peut pratiquer lui-même les injections. Le schéma d'administration comporte un traitement d'initiation avec 3 injections de 400 mg espacées chacune de deux semaines puis un traitement d'entretien avec une injection de 200 mg toutes les deux semaines.

Golimumab (SIMPONI®) [28]

SIMPONI® est le cinquième anti-TNF α apparu dans l'arsenal thérapeutique des pathologies rhumatismales de l'adulte. Sa première AMM date de 2009, mais il n'est sorti de la réserve hospitalière que depuis 2012.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal totalement humain qui se distingue des autres anti-TNF α par son schéma d'administration qui consiste en une seule injection mensuelle.

Golimumab a été développé sur des souris génétiquement modifiées pour produire des immunoglobulines humaines. Après immunisation de ces dernières contre le TNF α humain, le clone produisant golimumab a été sélectionné pour ses caractéristiques, en particulier la quantité et la stabilité de la molécule produite ainsi que pour son affinité pour les différentes formes de TNF α .

Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui peut être considéré comme une version entièrement humaine de l'infliximab. En effet les régions constantes des deux molécules sont identiques. Seule la partie variable diffère puisque ces domaines sont d'origine murine dans l'infliximab alors qu'ils sont totalement humains pour le golimumab.

Cette structure entièrement humaine permet de réduire l'immunogénicité de la molécule. Toutefois, des anticorps anti-golimumab ont été détectés chez près de 5 % des personnes traitées. Comme cela a déjà été observé avec les autres anti-TNF α , l'association d'un traitement par méthotrexate permet de réduire la fréquence de survenue de ces anticorps. La demi vie d'élimination du produit est estimée à 12 jours.

Présentation et mode d'administration

SIMPONI® est présenté sous deux formes, une seringue pré remplie et un stylo pré-rempli Smartject®. Les deux formes renferment 50 mg de produit dans 0,5 mL de solution et sont adaptées à une auto administration par le patient. Ce dernier doit au préalable avoir reçu une formation appropriée.

L'administration se fait par voie sous-cutanée avec une fréquence d'une injection par mois. Il est possible d'utiliser 100mg pour les patients dont le poids excède les 100kgs.

b. L'inhibition de l'IL-1

L'anakinra (KINERET®) [29] est une protéine recombinante antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1-Ra) qui a montré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiographique chez les patients atteints de PR et a obtenu l'AMM dans cette indication en 2002, en association avec le MTX.

L'IL-1 joue un rôle essentiel dans la pathogénie de la PR, non seulement en favorisant l'inflammation chronique mais surtout par sa capacité à stimuler la destruction ostéo-cartilagineuse. Les propriétés pro-inflammatoires et cataboliques de l'IL-1 en font une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la PR.

La réponse au traitement est habituellement rapide, se manifestant dans les quatre premières semaines. Cependant, son efficacité est moins spectaculaire que celle obtenue avec les anti-TNF α [30], probablement du fait de sa demi vie très courte (3 H). De plus, la contrainte d'utilisation est lourde (une injection sous-cutanée par jour) et ce produit est donc actuellement très peu utilisé dans la PR.

Concernant la tolérance du traitement, les réactions au point d'injection représentent l'événement indésirable le plus fréquent, devant la survenue de céphalées.

Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement pour s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale, puis lors du traitement pour la recherche d'une éventuelle neutropénie iatrogène.

KINERET® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie ou pédiatrie.

c. L'inhibition de l'IL-6

Le tocilizumab (ROACTEMRA®) [31] est un anticorps monoclonal humanisé, inhibant le récepteur de l'interleukine 6. Cette dernière est une autre cytokine pro inflammatoire, aussi impliquée dans la formation du pannus synovial et la destruction articulaire dans la PR.

Cette nouvelle biothérapie a montré des effets cliniques très intéressants chez les patients atteints de PR, en monothérapie ou en association au méthotrexate. Le Tocilizumab agit rapidement, avec une réponse à la deuxième semaine de traitement.

ROACTEMRA® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie et médecine interne. Il a l'AMM en première ligne de biothérapie dans la PR. C'est une molécule nécessitant une surveillance biologique particulière pendant le traitement (Numération Formule-Plaquettes, Transaminases et Cholestérol).

d. L'inhibition de l'IL-17A

Le sécukinumab (COSENTYX®) [32] est un anticorps monoclonal IgG/kappa entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'IL-17A, une cytokine pro-inflammatoire et qui la neutralise [33]. Le sécukinumab agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A qui est exprimé à la surface de diverses cellules dont les neutrophiles, les kératinocytes, les synoviocytes de type fibroblaste, les cellules endothéliales, les chondrocytes et les ostéoblastes.

Par conséquent, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires [34].

Le sécukinumab initialement utilisé dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique a vu son AMM s'élargir en 2016 aux traitements de deuxième lignes du RPso et de la SA [35-36].

Les études pivot de phase III du programme d'essais cliniques du sécukinumab qui ont permis de fournir les données nécessaires à la soumission du produit étaient les études MEASURE 1 et MEASURE 2 pour la SA et FUTURE 1 et FUTURE 2 pour le RPso [37-40]. Il s'agit d'études multicentriques randomisées contrôlées contre placebo.

Présentation et mode d'administration

COSENTYX® est disponible en seringue préremplie ou en stylo prérempli à usage unique SensoReady dosés à 150mg/ml de principe actif.

Le patient peut s'auto-administrer COSENTYX® avec le stylo, sous réserve de l'accord du médecin et d'une formation préalable.

Selon l'indication, la dose recommandée est soit de 150 mg, soit de 300 mg.

Le schéma posologique comporte une phase d'initiation, avec une dose de Cosentyx® hebdomadaire (semaines 0, 1, 2, 3, 4), suivie d'une phase d'entretien avec une dose mensuelle (à partir de la 4^{ème} semaine).

Les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après ce délai. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

COSENTYX® est un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux dermatologues, rhumatologues et internistes.

e. L'inhibition de l'IL-12/23

L'ustékinumab (STELARA®) [41] est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustékinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustékinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustékinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23.

IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participent aux fonctions immunitaires; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T

CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1); l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustékinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis et sur le RPso par l'inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

L'ustékinumab a obtenu son AMM en France pour l'indication RPso en 2013 après analyse de données issues de 2 études de phase III ayant évalué son efficacité et sa tolérance (études PSUMMIT 1 et 2).

L'ustékinumab inhibe la progression des lésions radiographiques chez les patients atteints de RPso actif, contrôle l'activité de la maladie articulaire et l'impotence fonctionnelle qui en découle mais aussi ralentit la progression des lésions structurales périphériques [42].

Présentation et mode d'administration

STELARA® est disponible en seringue préremplie de 0,5mL pour 45mg de produit ou de 1mL ou 90mg de produit, à usage unique.

Le schéma posologique est une dose initiale de 45mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 2 semaines. Il est possible d'utiliser 90mg pour les patients dont le poids excède les 100 kgs.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 15 semaines après arrêt du traitement.

STELARA® est un médicament d'exception à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes de dermatologie, rhumatologie ou médecins internistes.

B. La modulation de l'immunité acquise

a. Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B

Le rituximab (MABTHERA®)[43] est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déjà utilisé dans le traitement des lymphomes B ainsi que dans le traitement du lupus érythémateux disséminé, et qui a démontré son efficacité dans la PR. L'efficacité clinique apparaît au bout de quelques semaines à quelques mois de traitement.

Le traitement par rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B sérique pratiquement complète et qui est prolongée au minimum 6 mois. L'efficacité du rituximab est meilleure lorsqu'il est associé au méthotrexate qu'en monothérapie, surtout sur la progression radiographique de la maladie.

Comme les anti-TNF α , il expose aux risques infectieux bactériens (infections des voies respiratoires), viraux ainsi qu'aux candidoses. Les traitements s'accompagnent d'une baisse des taux d'IgG et IgM corrélée au risque infectieux. De plus, des réactions de type allergique au moment des perfusions sont possibles.

Actuellement, le rituximab est utilisé en 2^{ème} ligne de biothérapie dans la PR.

Le rituximab est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en cas d'infection sévère ou de pathologie cardiaque non contrôlée.

MABTHERA® est à prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en oncologie, hématologie, rhumatologie ou médecine interne. C'est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

b. L'inhibition des lymphocytes T

L'abatacept (ORENCIA®) [44] est un agent bloquant la voie de costimulation lymphocytaire, entraînant ainsi l'inhibition de l'activation du lymphocyte T.

L'activation lymphocytaire nécessite deux signaux : le premier correspond à la reconnaissance et l'interaction de l'antigène avec le récepteur TCR du lymphocyte T, le second à la voie de costimulation, représentée par l'interaction entre CD28 exprimée par le lymphocyte T et son ligand, la molécule B7 (constituée par CD80 et CD86) portée par la cellule présentatrice d'antigènes.

La molécule CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) est exprimée par le lymphocyte T après son activation et peut physiologiquement inhiber cette voie de costimulation.

L'abatacept est une molécule de fusion entre le CTLA4 et un fragment Fc d'une immunoglobuline IgG1.

ORENCIA® est disponible en seringue préremplie contenant 125mg de produit et en perfusion de 500mg.

Le schéma posologique en IV comporte une dose initiale de 500mg/ 750 mg ou 1000 mg selon le poids) administrée par IVL puis à J15, J30 et toutes les 4 semaines. En sous-cutané, la dose est de 125mg toutes les semaines.

Cette molécule a montré une efficacité clinique significative dans la PR. Cette efficacité porte sur différents paramètres d'activité clinique et biologique et est également renforcée en cas d'association avec le MTX.

La tolérance de l'abatacept est satisfaisante mais expose aussi aux risques infectieux. Il a l'AMM en première ligne de biothérapie dans la PR.

Le traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en cas d'infection sévère ou un antécédent récent de cancer solide.

ORENCIA® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie et médecine interne.

8. Les biosimilaires [45]

Un médicament biologique similaire dit « biosimilaire » est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire (article L.5121-1 15° du code de la santé publique).

Le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence, autorisé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré biosimilaire au médicament de référence.

Dans les RIC, on dispose actuellement de:

- Quatre anticorps monoclonaux biosimilaires: Remsima, Inflectra et Flixabi dont le biomédicament de référence est infliximab ; et Truxima dont le biomédicament de référence est rituximab.
- Une protéine de fusion anti-TNF α biosimilaire : Benepali, dont le biomédicament de référence est l'étanercept.

REMSIMA® et INFLECTRA® sont deux spécialités biosimilaires identiques commercialisées sous deux dénominations différentes. La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'il est comparable au médicament de référence, REMICADE®.

La spécialité biosimilaire a été comparée à REMICADE® dans une étude principale incluant 606 patients adultes souffrant de PR. Les patients ont reçu soit la spécialité biosimilaire, soit REMICADE®, en association avec du MTX pendant 30 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'évolution des symptômes. Après 30 semaines de traitement, la spécialité biosimilaire s'est avérée aussi efficace que REMICADE®, avec environ 60 % des patients ayant répondu au traitement par l'un ou l'autre des médicaments. Une étude supplémentaire a également été menée, incluant 250 patients atteints de SA, pour montrer que la spécialité biosimilaire produit des taux de principe actif dans le corps qui sont comparables à ceux du médicament de référence.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous la spécialité biosimilaire sont les suivants : infections virales, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, nausées, douleurs abdominales, réactions et douleurs liées à la perfusion.

La spécialité biosimilaire ne doit pas être utilisée chez les patients ayant souffert d'une hypersensibilité à l'infliximab dans le passé ou qui sont hypersensibles aux protéines de souris ou à l'un des autres composants de la spécialité biosimilaire.

La spécialité biosimilaire ne doit pas être utilisée chez les patients tuberculeux ou présentant d'autres infections graves ou une insuffisance cardiaque modérée ou grave.

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour REMSINA® et INFLECTRA®, le 10 septembre 2013.

FLIXABI® est un médicament biosimilaire développé par Samsung Bioepis UK Limited.

La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'elle est comparable au médicament de référence, REMICADE®. Le CHMP (comité des médicaments à usage humain) a considéré le 1^{er} avril 2016, après évaluation des données de qualité pharmaceutiques, non-cliniques et cliniques que le rapport bénéfice/risque de FLIXABI® était positif.

Tout comme la spécialité de référence REMICADE®, FLIXABI® est indiqué dans le traitement de la PR, de la maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant, de la rectocolite hémorragique, de la SA, du RPso, et du psoriasis.

BENEPALI® est un médicament biosimilaire développé par Samsung Bioepis UK Limited. La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'elle est comparable au médicament de référence, ENBREL®.

Le CHMP a considéré le 19 novembre 2015, après évaluation des données de qualité pharmaceutiques, non-cliniques et cliniques que le rapport bénéfice/risque de BENEPALI® était positif.

Tout comme la spécialité de référence ENBREL®, BENEPALI® est notamment indiqué dans le traitement de la PR, de la SA, ou du psoriasis.

TRUXIMA® est un médicament biosimilaire développé par le laboratoire Biogaran.

La spécialité biosimilaire a fait l'objet d'études visant à montrer qu'elle est comparable au médicament de référence, MABTHERA®.

Tout comme la spécialité de référence MABTHERA®, TRUXIMA® est indiqué dans le traitement de la PR, des lymphomes non-hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique et granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

9. Place et indications des biothérapies dans les RIC [Annexe5]

D'une façon générale, les indications correspondent à des rhumatismes qui échappent aux traitements conventionnels (cDMARDs) et qui présentent des signes d'activité ou d'évolutivité (tableau 1).

A. Dans la PR [9] :

Les biothérapies dans la PR font partie des traitements à envisager en deuxième ligne et plus, après le MTX, traitement de première intention en l'absence de contre-indication (cf recommandations EULAR / SFR 2013) (Figure 4a).

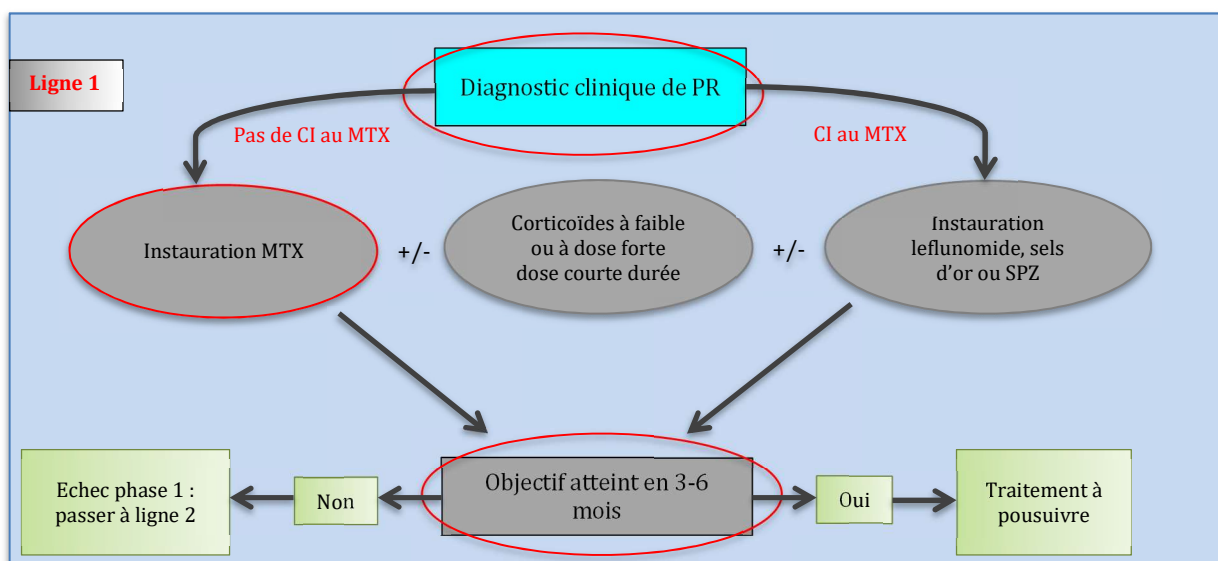


Figure 4a: Adapté d'après Recommandations EULAR 2013 et Recommandations SFR 2014 [9, 46].

La recommandation préconise chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX après 3-6 mois:

-En l'absence de facteurs de mauvais pronostic (atteinte structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps Facteur Rhumatoïde/Ac anti peptides citrullinés), une combinaison de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication) un biomédicament doit-être envisagé.

-En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut-être proposée. Les biomédicaments ayant l'AMM dans cette situation sont : les anti-TNF α , le tocilizumab, l'abatacept.

L'habitude actuelle est souvent de débiter par un anti-TNF α en raison de l'expérience clinique et de l'excellence d'efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

Quel que soit le biomédicament, on l'utilisera préférentiellement en association avec un traitement de fond synthétique, surtout le MTX (*figure 4b*).

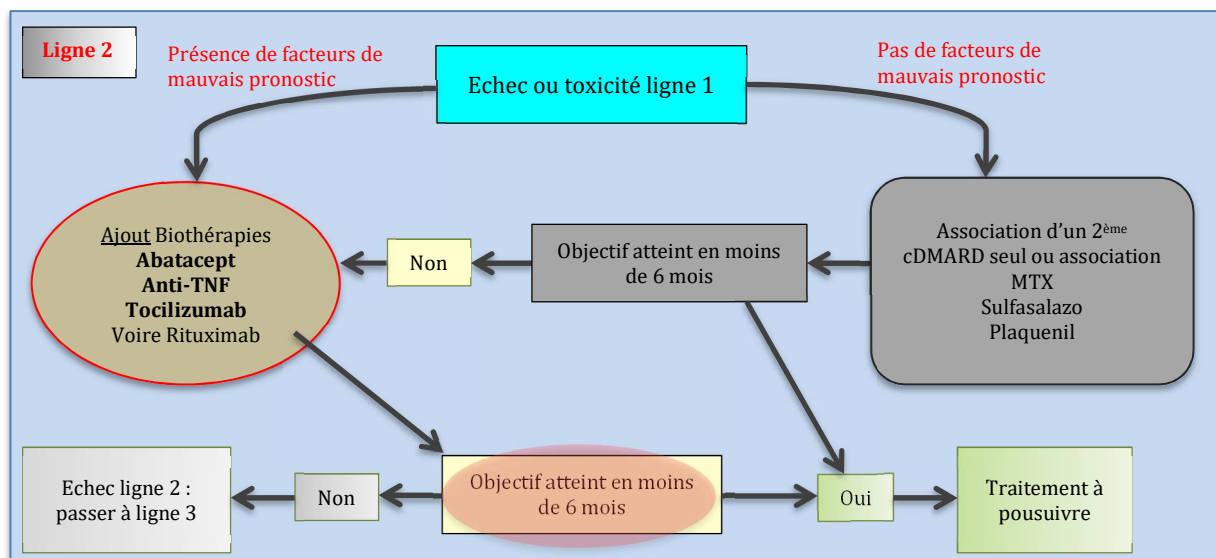


Figure 4b : Adapté d'après Recommandations EULAR 2013 et Recommandations SFR 2014 [9-46].

Le rituximab n'a pas l'AMM en première ligne de traitement biologique, cependant il peut être envisagé dans certaines circonstances rares rendant difficiles l'utilisation d'un autre biomédicament: antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, antécédent personnel de lymphome, une tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, un risque élevé de tuberculose, un antécédent personnel de sclérose en plaque.

Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF α peuvent recevoir un deuxième anti-TNF α ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

L'échec à un premier biomédicament justifie une rotation vers un deuxième biomédicament si l'activité de la PR le nécessite.

Après un anti-TNF α , peuvent être envisagés : le passage à un autre anti-TNF α , l'abatacept, le tocilizumab ou le rituximab.

A noter que la probabilité de réponse à un deuxième anti-TNF α semble plus importante si le premier a été arrêté en raison d'un échappement que d'un échec primaire.

Il n'existe pas aujourd'hui d'argument clairement établi pour privilégier un biomédicament par rapport à un autre en fonction des données d'efficacité et le choix dépendra essentiellement des antécédents du patients et des caractéristiques de la molécule.

B. Dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique [47] :

Les biothérapies dans les spondylarthrites font également partie des traitements à envisager en deuxième ligne et plus.

Les recommandations de proposition de traitement anti-TNF α se font en fonction de la présentation clinique (phénotypique) du patient, en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique avec des signes persistants d'activité de la maladie et la présence d'éléments objectifs d'inflammation.

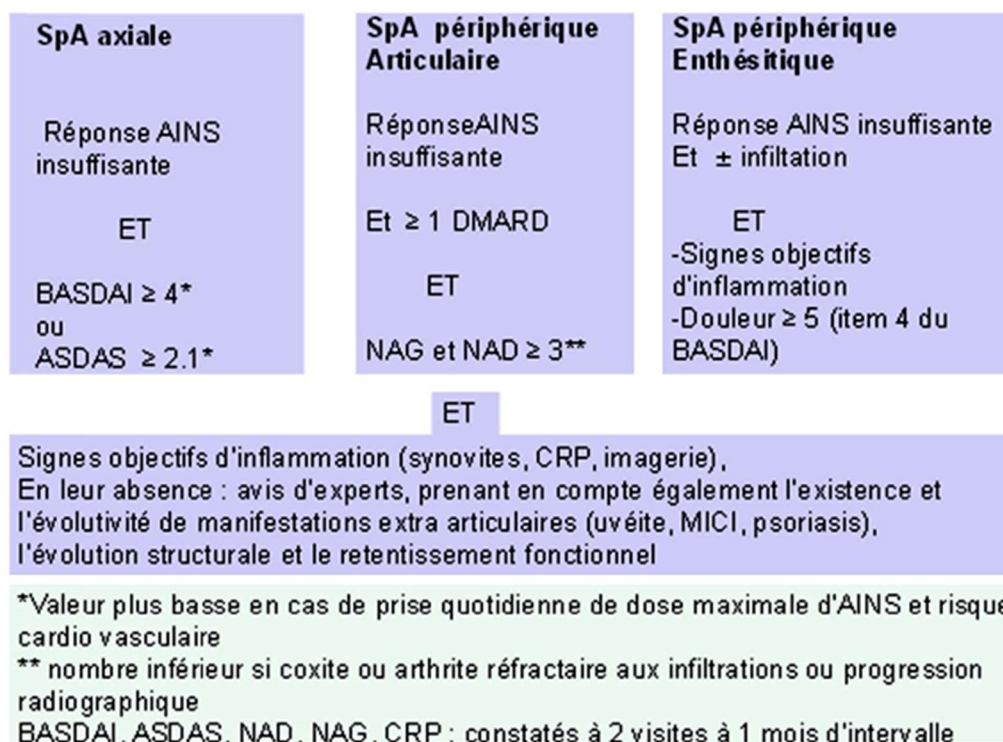


Figure 5 : Indication d'un traitement anti-TNF α [47].

En pratique (*Figure 5*), on fait l'essai de 3 AINS, classe thérapeutique de référence dans les spondylarthrites, sur une période de 3 mois avant de conclure à un échec pour les patients ayant une forme axiale de la maladie, et l'échec d'un DMARD ou de 2 infiltrations pour les patients avec forme périphérique.

Les différents anti-TNF α actuellement disponibles ont montré leur efficacité dans diverses formes de la maladie sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie, la productivité, la densité minérale osseuse [48].

Des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF α ont été individualisés dans la spondylarthrite [49] :

- présence d'un syndrome inflammatoire initial (CRP),
- une activité de la maladie et un indice fonctionnel élevés,
- le jeune âge,
- la présence de HLA B27,
- l'existence d'une arthrite périphérique,
- le sexe masculin.

Il n'y a pas de nécessité de co-prescription systématique d'un DMARD en association avec l'anti-TNF α : les études pivot ont démontré l'efficacité en monothérapie des anti-TNF α que ce soit dans la SA ou le RPso.

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un anti-TNF α , il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'arguments démontrant l'intérêt de l'augmentation de posologie mais il est justifié de discuter la rotation vers un autre anti-TNF α , en particulier en cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF α .

De nombreux patients atteints de SA et de RPso ne répondent pas de façon optimale aux traitements conventionnels et 20 à 40% d'entre eux obtiennent une réponse insuffisante ou un échappement aux anti-TNF α .

Deux options thérapeutiques aux anti-TNF α ont récemment fait leur apparition :

- le sécukinumab (COSENTYX®), anti-IL-17 dont les indications sont :

- traitement du RPso actif chez l'adulte, seul ou en association avec le MTX, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate;

Son efficacité a été démontrée versus placebo en termes de réponse ACR 20 (critère de jugement principal) chez les patients naïfs d'anti-TNF α (posologies de 150 et 300 mg) et chez les patients ayant préalablement reçu un ou plusieurs anti-TNF α (uniquement posologie de 300 mg). L'effet sur la progression de la destruction articulaire n'a pas été évalué aux schémas posologiques recommandés.

Sa place par rapport aux anti-TNF α dans la prise en charge du RPso en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques ne peut être précisée en l'absence de données comparatives et de démonstration d'un effet structural aux schémas posologiques recommandés par l'AMM.

- traitement de la SA active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

- L'ustékinumab (STELARA®), anti-IL-12/23 dont l'indication est :

- traitement du RPso actif chez l'adulte, seul ou en association avec le MTX, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique a été inadéquate.

Son efficacité a été démontrée *versus* placebo en termes de réponse ACR 20 (critère principal) à la fois chez les patients naïfs d'anti-TNF α et chez les patients ayant préalablement reçu un ou plusieurs anti-TNF. STELARA® a démontré sa supériorité *versus* placebo sur la progression de la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF α mais pas chez les patients ayant préalablement reçu un ou plusieurs anti-TNF α .

En l'absence de données comparant STELARA® aux anti-TNF α , sa place par rapport aux anti-TNF α dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.

10. Tolérance des biothérapies dans les RIC

Comme pour toute thérapeutique médicamenteuse, cette tolérance globale conditionne le rapport bénéfice/risque. Les données de tolérance proviennent des effets secondaires constatés lors des essais cliniques randomisés de phase III, par la pharmacovigilance

après leur commercialisation, puis par les registres et les méta-analyses des essais randomisés.

Le mécanisme d'action du biomédicament utilisé dans le RIC influe sur la survenue des effets secondaires.

Il est ainsi établi que le $\text{TNF}\alpha$ intervient dans la réponse immune anti-infectieuse vis à vis des pathogènes bactériens, mais aussi dans l'immunité antivirale et contre les germes intra-cellulaires. Le $\text{TNF}\alpha$ intervient ainsi dans la formation du granulome lors d'une infection par mycobactéries. Il joue également un rôle dans la surveillance anti-tumorale, la carcinogenèse et la progression des tumeurs.

Le lymphocyte T naïf est la première ligne de défense contre les pathogènes. L'abatacept inhibe l'activation du lymphocyte T. Il est surtout actif sur les lymphocytes T mémoires et peu sur les cellules T naïves. Cet agent biologique affecte donc surtout l'immunité acquise et pas l'immunité innée.

L'IL-1, l'IL-6, l'IL-17A, l'IL-12/23 sont des médiateurs impliqués dans la réponse anti infectieuse et leur blocage peut donc interférer avec la réponse physiologique vis à vis des agents infectieux.

Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui sont responsables de la synthèse des anticorps. Le rituximab provoque une déplétion lymphocytaire B prolongée ne touchant pas les précurseurs ni les plasmocytes mais qui peut avoir des conséquences en termes de défense anti-infectieuse.

Ainsi, en agissant sur ses différentes cibles thérapeutiques, il existe inévitablement des effets parallèles du fait de la neutralisation des fonctions biologiques et physiologiques de ces médiateurs et/ou cellules.

A. Principaux effets secondaires des biothérapies [50]:

Ils sont nombreux et ce sont les infections qui arrivent en tête de liste des effets secondaires. Cependant il faut rappeler ici que pour toute biothérapie, ce sur risque infectieux est très largement aggravé par une corticothérapie associée même à faible dose.

a. Les anti-TNF α :

Le risque infectieux sous anti-TNF α est désormais bien connu. Ces agents peuvent entraîner des infections bactériennes, virales ou opportunistes.

En pratique, il existe un risque de réactivation de tuberculose latente, notamment avec les anticorps monoclonaux mais pas ou peu avec l'étanercept (récepteur soluble).

Une particularité des anti-TNF α est que le risque infectieux est plus important la première année d'utilisation comparativement aux deux années suivantes.

Les infections les plus communément observées sous anti-TNF α correspondent à des sinusites, pneumopathies et des infections urinaires. Des infections opportunistes variées ont également été rapportées (pneumocystose, histoplasmoses, aspergillose, candidose), mais sont peu fréquentes.

Le risque de néoplasie fait l'objet d'une surveillance étroite : le risque de néoplasie solide ne semble pas augmenté après 15 ans d'utilisation hormis celui du cancer cutané alors que pour le risque de lymphome, la question reste débattue (question difficile car il existe un sur risque de lymphome lié au rhumatisme lui-même).

Les anti-TNF α sont associés à un risque d'induction de maladies auto-immunes notamment des syndromes lupiques. La production d'AC antinucléaires est fréquente (60%) tout comme celles d'AC anti-DNA (15 à 20%), en étant très rarement accompagnée de manifestations cliniques. De rares cas de lupus cliniques ont été rapportés et imposent l'arrêt des anti-TNF α .

Ils peuvent être à l'origine de réactions locales ou générales lors de l'administration : érythème, prurit, douleur, sensation de brûlure pour les produits administrés en SC (fréquence jusqu'à 40%) ; rash, frissons, érythème voire modifications tensionnelles et œdème de Quincke lors de l'administration IV (peu fréquentes).

b. Le Rituximab (anti-CD-20) :

Le risque principal est celui de réactions à la perfusion (fièvre, frissons, érythème, modifications tensionnelles). Elles sont observées lors de la première administration et sont dues au phénomène de lyse cellulaire du lymphocyte B. Elles sont prévenues par la prémédication.

Le rituximab du fait de son mécanisme d'action, peut entraîner certaines infections, respiratoires ou urinaires. Une baisse du taux d'IgG (< 6G/L) sous rituximab est associée à ce risque accru d'infections.

Le risque de tuberculose est quasi-nul sous rituximab et de ce fait ne fait pas l'objet de mesure de dépistage avant son initiation.

Il existe un risque de réactivation des virus de la varicelle et du zona ainsi que de l'hépatite B.

Un point particulier concerne le risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous rituximab : 57 cas ont été rapportés chez des sujets VIH négatifs recevant ce traitement pour une indication hématologique principalement, avec quelques prescriptions pour une maladie auto-immune comme la PR.

Il n'existe pas de risque particulier de néoplasie sous rituximab.

Enfin, des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés.

c. L'abatacept (inhibiteur des voies de costimulation lymphocytaire) :

Il existe sous ce traitement une augmentation de risque d'infections des voies aériennes supérieures et des voies urinaires.

A noter toutefois qu'il a été observé une fréquence plus importante des infections bronchiques chez les patients avec broncho-pneumopathie chronique obstructive, ce qui est mentionné dans la RCP du produit.

Un nombre limité de cas de tuberculose a été observé.

L'analyse des différents essais cliniques portant sur l'abatacept n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de néoplasie.

Les réactions à la perfusion sont peu fréquentes (<2%).

d. Le tocilizumab (anti-IL-6) :

Des infections sont signalées sous tocilizumab mais à une fréquence qui ne différerait pas avec celle du groupe placebo dans les essais cliniques.

Le risque de tuberculose est peu élevé.

Il n'existe pas de sur risque de néoplasie sous tocilizumab.

Une élévation des paramètres lipidiques a été observé durant les essais cliniques : il s'agit d'une augmentation des fractions LDL et HDL du cholestérol, sans modification de l'index d'athérogénéité. Une surveillance est toutefois requise lors de l'administration de ce produit.

Le tocilizumab a été associé à des perforations intestinales favorisées par une diverticulose sous-jacente. Cet événement est rare, mais un terrain connu de diverticulose représente une contre-indication.

On vérifiera par l'interrogatoire si le patient prend un traitement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 car ceux-ci risquent d'avoir une efficacité diminuée (benzodiazépines, warfarine, atorvastatine, inhibiteurs calciques, théophylline).

Enfin, le tocilizumab est rarement associé à des réactions d'hypersensibilité.

e. Le sécukinumab (anti-IL-17A) :

Le sécukinumab est susceptible d'accroître le risque d'infections. La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption de traitement.

En raison du mécanisme d'action de sécukinumab, des infections cutanéomuqueuses non graves à candida ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques.

Il n'existe pas d'augmentation de la sensibilité à la tuberculose.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une maladie de Crohn car il a été rapporté des poussées de cette maladie, parfois graves.

De rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés.

f. L'ustékinumab (anti-IL-12/23) :

L'ustékinumab est associé à un risque d'infections : il s'agit le plus souvent d'infections ORL, pneumopathies, bronchites. Des infections graves ont été rapportées bien que la fréquence soit plus faible dans les études avec ustékinumab qu'avec les anti-TNF α .

Dans le rhumatisme psoriasique, aucun cas de tuberculose n'a été décrit mais le dépistage reste de rigueur.

Dans l'état actuel des connaissances il n'y a pas d'augmentation du risque d'affection maligne, mais une surveillance est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, et des facteurs de risque propres à chaque patient. Le dépistage des cancers digestifs, gynécologiques et une surveillance de la peau sont nécessaires.

Enfin, les réactions cutanées au site d'injection sont rares (<5%).

g. L'anakinra (anti-IL-1) :

La susceptibilité aux infections augmente sensiblement sous anti-IL-1. Les anti-IL-1 favorisent surtout les infections ORL et respiratoires hautes mais de septicémies graves à pneumocoque ont été rapportées, ainsi que des infections à herpès et infections opportunistes.

Le risque d'apparition d'un cancer sous traitement n'est pas supérieur à la population des patients ayant une maladie rhumatismale inflammatoire sans biothérapie mais une surveillance rigoureuse est nécessaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance locale aux injections sous cutanées.

D'autres effets indésirables ont été observés, en particulier une cytolyse hépatique, dont il faut surveiller l'éventuelle apparition, et une leuco-neutropénie.

La clairance plasmatique d'anakinra est diminuée de 50% en cas d'insuffisance rénale modérée et de plus de 70% en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ce qui nécessite une réduction posologique en conséquence.

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'athérome, il est conseillé de dépister, de surveiller étroitement et éventuellement de traiter une dyslipidémie pré existante ou induite par un antagoniste de l'IL1.

B. Contre-indications et précautions d'emploi des biothérapies [51]

Elles sont relativement nombreuses mais certaines sont communes aux différents agents, notamment les infections et les néoplasies.

a. Les anti-TNFα :

Les contre-indications des anti-TNFα sont:

Infections actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique par le VHB).

Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif.

Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA).

Maladie démyélinisante.

b. Le rituximab :

Les contre-indications du rituximab sont :

Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée.

Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et facteurs de risque (cathéter, implant).

Antécédent de cancer solide (un antécédent de lymphome B n'est pas une CI) de moins de 1 an.

Pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représenterait un risque thérapeutique.

Antécédent de neutropénie ou d'affection pulmonaire.

c. L'abatacept :

Les contre indications de l'abatacept sont :

Hypersensibilité à l'abatacept ou à l'un des excipients, infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes.

Les précautions d'emploi de l'abatacept sont :

Antécédent d'infection récurrente ou chronique ou facteurs prédisposant aux infections.

En cas d'infection sévère, le traitement doit être arrêté.

Antécédent de tuberculose ou signes de tuberculose.

Antécédent d'hépatite virale.

Vaccination récente ou prévue.

Diabète : abatacept peut interférer avec la mesure de la glycémie sur certains appareils de mesure (voir RCP).

MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance)

Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome et carcinome spinocellulaire sévère) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine.

d. Le tocilizumab :

Les contre-indications du tocilizumab sont :

Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des excipients,

Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes.

Les précautions d'emploi du tocilizumab sont :

Diverticulose connue, ATCD de diverticulite

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

Infection virale chronique

Neutropénie et thrombopénie

Dyslipidémies

Antécédents cardiovasculaires

Maladie démyélinisante

Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine)

e. Le sécukinumab :

Les contre-indications du Sécukinumab sont:

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active).

Les précautions d'emploi du sécukinumab sont:

Infection chronique ou antécédents d'infections récurrentes

Dépistage tuberculose latente

Antécédent de neutropénie

Antécédent de Maladie de Crohn

Hypersensibilité au latex

f. L'ustékinumab :

Les contre-indications de l'ustékinumab sont:

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active).

Les précautions d'emploi de l'ustékinumab sont :

Infection chronique ou antécédents d'infections récurrentes

Dépistage tuberculose latente

Tumeurs malignes solides

Hypersensibilité au latex. Le conditionnement de l'ustékinumab contient du latex (présent uniquement dans les seringues) qui est susceptible de provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles.

g. L'anakinra :

Les contre-indications d'Anakinra sont:

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à des protéines provenant ou dérivant d'E coli,

Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine <30mL/min)

Neutropénie (Polynucléaires neutrophiles < 1,5 x10⁹/L)

Les précautions d'emploi d'anakinra sont :

Infection chronique ou antécédents d'infections bactériennes sévères récurrentes

Dépistage tuberculose latente

Insuffisance rénale

Dyslipidémies

Traitement concomitant par colchicine

11. Situations particulières

A. Grossesse/allaitement et biothérapies [51] (cf tableau 1)

En principe, les biothérapies ne sont actuellement pas recommandées pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement et, est à poursuivre tout au long de celui-ci.

La meilleure issue pour le bon déroulement d'une grossesse chez les femmes atteintes de rhumatismes inflammatoires en âge de procréer est une planification appropriée de la grossesse.

Avant l'initiation d'un traitement par biothérapie :

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée. Toutefois il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie et de débiter une grossesse dans de meilleures conditions). Après avis du spécialiste, les anti-TNF α peuvent être utilisés avant la mise en route d'une grossesse et poursuivis jusqu'à la confirmation de la grossesse.

Au cours du traitement par biothérapie :

Pour le MTX, s'il est associé :

Chez une patiente sous biothérapie et MTX, un souhait de grossesse impose en premier lieu l'arrêt du MTX. Le CRAT recommande la poursuite d'une contraception efficace tout au long du traitement par MTX et autorise une conception dès l'arrêt de la contraception. Le CRI recommande de respecter un délai d'un cycle (c'est à dire 4 semaines) après du MTX avant la conception.

Chez l'homme, il est recommandé d'arrêter le MTX et d'attendre au moins un cycle complet de spermatogénèse, c'est à dire environ trois mois avant la conception.

Pour les anti-TNF α :

Au cours du traitement par anti-TNF α , les recommandations RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF α (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont :

- 6 mois pour l'infliximab,
- 5 mois pour l'adalimumab,
- 5 mois pour le certolizumab pegol,
- 3 mois pour le golimumab,
- pas de recommandations pour l'étanercept.

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un « principe de précaution ». Pour le CRAT, les anti-TNF α peuvent être utilisés avant la mise en route d'une grossesse et poursuivis jusqu'à la confirmation de la grossesse. Les recommandations du CRI datent de 2010.

Pour l'abatacept :

Les recommandations pour la durée d'arrêt de l'abatacept (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont:

« Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par abatacept et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration ».

Pour le rituximab :

Les recommandations RCP pour la durée d'arrêt du rituximab (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont :

« En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant 12 mois après son arrêt ».

Cependant, compte tenu de sa demi-vie d'élimination, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière perfusion de rituximab et la conception est de 6 mois (délai correspondant à 5 demi-vies permettant d'éliminer 97% du produit en cinétique linéaire).

En l'absence de données spécifiques chez l'homme, et notamment d'impact sur la spermatogénèse, un délai identique semble possible à conseiller.

Pour le tocilizumab :

Les recommandations RCP pour la durée d'arrêt du tocilizumab (et la poursuite d'une contraception efficace) chez la femme avant la conception, sont de 3 mois, durée théorique qui repose sur l'analyse de la demi-vie du produit (5 demi-vies).

Chez l'homme l'effet du tocilizumab n'étant pas connu, un délai identique de 3 mois est à respecter.

Pour le sécukinumab :

Les recommandations RCP pour la durée d'arrêt du sécukinumab (et la poursuite d'une contraception efficace) chez la femme avant la conception sont de 20 semaines.

Pour l'ustékinumab :

En prenant compte le rôle de l'IL-12 et de l'IL-23 sur la physiologie utérine, l'impact potentiel de leur inhibition, le manque de données et l'absence d'études contrôlées concernant les grossesses survenues lors du traitement par ustékinumab, et la demi-vie du produit, il est logique, comme proposé dans les RCP de respecter un délai de 15 semaines entre l'arrêt de l'ustékinumab et la conception.

Chez l'homme, la poursuite du traitement par ustékinumab est autorisée lors de la conception.

Durée d'arrêt avant conception			
Molécules	RCP	Recommandation du CRI	Recommandation du CRAT Dernière consultation 15/01/2016
Etanercept	Pas de recommandation	Recommandations datant de 2010	Si l'activité de la maladie le nécessite, autoriser la poursuite jusqu'à la confirmation de la grossesse
Infliximab Golimumab	6 mois		
Adalimumab Certolizumab pegol	5 mois		
Abatacept IV	14 semaines	14 semaines (mise à jour 2015)	Pas de recommandation disponible
Tocilizumab IV	3 mois	3 mois (mise à jour 2013)	Pas de recommandation disponible
Rituximab	12 mois	6 mois (mise à jour 2012)	Pas de recommandation disponible

Tableau 1 : Recommandations de la durée d'arrêt des biothérapies avant conception

Grossesse survenant sous biothérapie :

Toute grossesse débutée sous biothérapie impose :

- l'arrêt immédiat du traitement par biothérapie (et du MTX associé, si cela n'a pas été déjà fait),
- une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance et au Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT),
- une surveillance échographique.

Si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté la biothérapie, et si la surveillance obstétricale ne montre pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut-être recommandée.

En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire ; les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel.

La Société Britannique de Rhumatologie (SBR) a émis en 2016 des recommandations sur la compatibilité des différentes biothérapies au cours de la grossesse et de l'allaitement [52] résumées dans le tableau ci-dessous :

Compatibilité	Péri-conceptionnelle	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} / 3 ^{ème} trimestre	Allaitement	Exposition paternelle
Biothérapies					
Infliximab	oui	oui	Arrêt à 16SA	oui	oui
Etanercept	oui	oui	2 ^{ème} oui 3 ^{ème} non	oui	oui
Adalimumab	oui	oui	2 ^{ème} oui 3 ^{ème} non	oui	oui
Certolizumab	oui	oui	oui	oui	Pas de données
Golimumab	Pas de données	Pas de données			
Abatacept	non	non	non	Pas de données	
Rituximab	Arrêt 6 mois avant	non	non	Pas de données	oui
Tocilizumab	Arrêt 3 mois avant	non	non	Pas de données	
Anakinra	non	non	non	Pas de données	

Tableau 2 : Résumé de la compatibilité des agents biologiques au cours de la grossesse et de l'allaitement. Recommandations SBR 2016 [49].

B. Vaccinations et biothérapies [51,53]

Pour tout traitement immunosuppresseur, la question du bénéfice/risque de la vaccination se pose.

Le statut des patients traités par biothérapies doit être évoqué :

- avant son instauration
- lors du changement de biothérapie
- annuellement à la fin de l'été
- et en cas de voyage à l'étranger.

Le haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a établi des recommandations spécifiques sur la vaccination des personnes immunodéprimées [53].

La situation est claire sur ce point puisque **tous les vaccins vivants** sont **contre-indiqués** chez un patient recevant une biothérapie alors que les **vaccins inactivés** peuvent être **administrés**.

Vaccins vivants atténués (contre-indiqués)	Vaccins inactivés (possibles)
-Grippe saisonnière (vaccin nasal) -BCG -ROR -Varicelle -Rotavirus -Fièvre jaune -Zona -Polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations épidémiques)	-Grippe saisonnière (vaccin injectable) -Diphtérie-Tétanos-Polio-Coqueluche acellulaire -Haemophilus influenzae de type b -Hépatite B -Méningocoque C conjugué -Pneumocoque -Papillomavirus -Hépatite A -Fièvre typhoïde

Tableau 3 : Récapitulatif des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés [51].

Avant le début du traitement par biothérapie :

Il faut vérifier systématiquement que le patient est à jour de ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte et le calendrier vaccinal, et le cas échéant effectuer les vaccinations.

-Patients non encore traités par immunosuppresseurs :

En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué (*Tableau 3*), il faudra attendre au moins 2 à 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination avant de débiter le traitement par biomédicament.

Il faut proposer la vaccination anti-pneumococcique à tous les patients et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à pneumocoque : le protocole actuel, pour un sujet adulte non vacciné depuis plus de 3 ans ou non préalablement vacciné, est de faire une vaccination par le vaccin conjugué PCV13 (PREVENAR13®) puis un rappel au moins 2 mois après avec une dose de vaccin polysidique non conjugué PSV23 (PNEUMOVAX®). Il n'y a pas de recommandation de revaccination mais elle peut s'envisager tous les 3 à 5 ans chez le patient immunodéprimé.

La vaccination hépatite B est également recommandée, surtout en présence de facteurs de risque et également contre la varicelle chez les sujets jamais exposés.

-Patients déjà traités par immunosuppresseurs :

La recommandation préconise, outre la réalisation des vaccins recommandés chez les immunodéprimés et ceux de la population générale, la réalisation de la vaccination annuelle anti-grippale et anti-pneumococcique tous les 5 ans (*Tableau 4*).

Si la vaccination par vaccin vivant atténué est souhaitée, il est nécessaire d'attendre un minimum de 3 mois (6 mois pour le rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination et d'attendre au moins 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination pour reprendre le traitement.

	Vaccins indiqués	contre-	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie per os à dose immunosuppressive et / ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	-BCG -Fièvre jaune -Varicelle -ROR -Rotavirus -Grippe (vaccin nasal)		-Grippe saisonnière (vaccin inactivé) -Pneumocoque	-DTPCoq -Haemophilus influenzae type B -Hépatite B -MéningocoqueC (conjugué) -Papillomavirus

Tableau 4 : Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées [51].

Au cours du traitement par biothérapie :

Il faut penser à vérifier régulièrement que le patient est à jour avec ses vaccinations obligatoires et conseillées selon le contexte.

Il est toujours possible de vacciner un patient traité par biothérapie avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène. Il pourra être fait à tout moment sans report de l'injection.

C. Acte chirurgical et biothérapies

La survenue d'infections sous biothérapies impose une grande rigueur dans la réalisation du geste chirurgical et la mise en place d'une couverture antibiotique [51].

En cas de chirurgie programmée :

Le délai d'arrêt de la biothérapie doit être adapté en fonction :

- du risque infectieux lié à la chirurgie : faible pour les chirurgies en milieu stérile, élevé pour les chirurgies en milieu « septique » ou les situations à risque septique
- du terrain et du risque infectieux propre au patient
- de la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement.

Dans tous les cas la reprise de la biothérapie se fera après cicatrisation complète.

Selon les recommandations de la HAS et du CRI le délai d'arrêt des biothérapies suit la règle des 5 demi-vies (permettant l'élimination du produit) :

- 2 semaines pour étanercept,
- 4 semaines pour infliximab, adalimumab, tocilizumab, certolizumab,
- 2 mois pour abatacept,
- 6 mois pour rituximab,
- 4 mois pour ustékinumab,
- pas de recommandation pour sécukinumab,
- 1 semaine pour anakinra,

En cas de chirurgie urgente :

Lorsque le geste chirurgical ne peut-être différé, il est recommandé la stratégie suivante:

- Arrêt de la biothérapie
- Discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique
- Surveillance rigoureuse post-opératoire
- Reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie, et en l'absence d'infection.

En cas de soins dentaires :

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers, ainsi que la réalisation d'un panoramique dentaire au moindre doute.

En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter une biothérapie.

Pour les soins usuels (caries, détartrage): il n'y a pas d'éléments justifiant l'arrêt de la biothérapie, mais on peut proposer une antibioprophylaxie [54].

Pour les soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès, ...) :

En général, il est recommandé d'arrêter ou de décaler le traitement et de proposer une antibioprophylaxie. Le tocilizumab sera lui, arrêté au moins 4 semaines avant les soins, contre une semaine pour l'anakinra.

Pour les implants, il n'y a pas de précaution particulière à prendre tout en restant vigilant sur la survenue potentielle d'infections.

12. Bilan pré-thérapeutique à réaliser lors de l'initiation d'une biothérapie pour un RIC

La prescription d'une biothérapie impose de réaliser un bilan pré-thérapeutique [51,55].

Certaines particularités devront s'appliquer en fonction de la biothérapie choisie.

Le bilan pré-thérapeutique dépend de :

- la biothérapie qui va être prescrite,
- du RIC traité, qui est associé à des degrés variables à certaines comorbidités,
- de l'âge du patient de ses antécédents, de ses maladies concomitantes, de son activité professionnelle, de son désir de grossesse, etc.

Il comprend un interrogatoire, un examen clinique et la prescription d'examens complémentaires (*Tableau 5*).

Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies

Les examens complémentaires à demander en première intention

- l'hémogramme
- l'électrophorèse des protéines sériques
- le dosage pondéral des immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) et le typage lymphocytaire (si discussion ou traitement par rituximab), le dépistage d'anomalies des immunoglobulines dont les gammopathies dites «de signification indéterminée».
- les sérologies de l'hépatite B et C, du VIH avec l'accord du patient et de la varicelle si le sujet n'a jamais été exposé.
- une radiographie du thorax.
- un test tuberculinique (Tubertest 5UI, Quantiféron ou T-Spot.TB).
- un bilan lipidique initial, plus particulièrement en cas de prescription de tocilizumab.
- les ACAN et, si positifs les AC anti DNA natifs (à l'initiation d'un anti-TNFα).

Les examens complémentaires à discuter en deuxième intention

En fonction de la clinique,

1) On appliquera les recommandations nationales de bonne pratique de *dépistage des néoplasies* :

- un dépistage du cancer colo-rectal : on discutera l'HEMOCCULT II® (surtout après 50 ans et chez les patients prédisposés) ;
- un dépistage des cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal si supérieur à 3 ans) et mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de susceptibilité individuelle ;
- un bilan ORL qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme associé ou de métier à risque) ;
- un bilan pulmonaire qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et/ou d'exposition professionnelle, mais qui est nécessaire en cas de pathologie pulmonaire connue (EFR/DLCO, TDM thoracique, expertise pneumologique). Dépistage du tabagisme et proposition d'une consultation de sevrage ;
- un examen dermatologique paraît justifié s'il existe des facteurs de risque (phototype clair, antécédent de PUVAthérapie, professions exposées).

2) la *recherche de foyers infectieux* est nécessaire,

- un examen bucco-dentaire, complété éventuellement de soins après un panoramique si le stomatologiste ou le dentiste le juge nécessaire ;
- un interrogatoire sur les risques infectieux ORL et pneumologiques ;
- une bandelette urinaire initiale, si besoin complétée par un ECBU ;
- un antécédent de diverticulose ou de diverticulite.

3) si le rhumatologue le juge nécessaire après interrogatoire et auscultation, un *bilan cardiologique* (ECG, ETT) peut-être discuté.

Bilan pré-thérapeutique	Anti-TNF	Ritu-ximab	Abata-cept	Tocili-zumab	Ana-kinra	Sécuki-numab	Ustéki-numab
Hémogramme	X	X	X	X	X	X	X
Transaminases	X	X	X	X	X	X	X
Bilan lipidique				X	X		
Thorax	X	X	X	X	X	X	X
Test TB	X		X	X	X	X	X
Sérologies VHB-C et VIH	X	X	X	X	X	X	X
EPP	X	X	X				X
DPIG		X					
Typage lymphocytaire		X					
ACAN +- AC anti-DNA natifs	X						
ATCD tuberculose	X		X	X		X	X
ATCD cardiopathie/Insuffisance cardiaque	X	X		X			
ATCD BPCO	X		X				X
ATCD diverticulose colique				X			

Tableau 5 : Bilan pré-thérapeutique à demander avant initiation d'une biothérapie pour un RIC [51, 55].

13.Rôle du médecin généraliste dans les RIC

Le Médecin généraliste (MG) a un rôle important pour :

- Permettre un diagnostic plus précoce et une prise en charge initiale, conformes aux recommandations ;
- Atteindre des objectifs thérapeutiques plus exigeants : le but du traitement est désormais une quasi-rémission et un blocage aussi précoce que possible de la progression des destructions ostéo-articulaires et tendineuses ;
- Le suivi des patients sous traitement de fond (iatrogénie, qualité de vie, événements intercurrents) ;
- Optimiser la coordination généraliste/rhumatologue dans toutes les phases de la prise en charge de la maladie.

II. OBJECTIFS ET MÉTHODES

1. OBJECTIFS

A. Objectif principal

L'objectif principal de cette enquête est de faire un état des lieux de la place et de l'intérêt que porte le MG aux biothérapies des RIC dans son exercice.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistent à rechercher les pistes d'amélioration concernant la prise en charge des patients sous biothérapies pour un RIC et de proposer au MG une fiche de bonnes pratiques répertoriant les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie, facilitant son rôle d'information et sa démarche médicale.

2. MÉTHODES

A. Population d'étude

La population d'étude a été sélectionnée dans la population des médecins généralistes libéraux installés du VAR (83) à partir d'une liste d'e-mails nominatifs, délivrée par le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM) du VAR, après demande motivée.

Cette liste comportait 404 mails : 150 mails ont été choisis au hasard avec une répartition égale homme/femme. Le choix de 150 MG a été arbitrairement choisi car jugé suffisamment représentatif de la population française des MG.

B. Le questionnaire [Annexe 6]

Le questionnaire comporte 30 questions réparties en 4 catégories :

La première partie du questionnaire présente le MG :

- le genre
- l'année d'installation ou de pratique de la médecine générale

La deuxième partie donne des informations sur le MG et les biothérapies en pratique courante : ses connaissances globales, l'information qu'il en a eu, son ressenti, son rôle et sa place vis à vis du spécialiste et du patient :

- pouvez-vous citer les différentes biothérapies disponibles en rhumatologie ?
- connaissez-vous les différents modes d'action des biothérapies ?
- les biothérapies ont-elles toutes les mêmes contre-indications ?
- êtes-vous confrontés à des patients sous biothérapies ?
- avez-vous reçu de la part du spécialiste un courrier d'information ?
- possédez-vous les coordonnées téléphoniques d'un correspondant en rhumatologie ?
- vos patients s'adressent-ils à vous quand ils ont des questions sur leur maladie ou traitement par biothérapie ?
- vous sentez-vous capables de faire de l'information à vos patients sous biothérapie ? estimez-vous être suffisamment informé ?
- avez-vous bénéficié d'une formation médicale spécifique sur les biothérapies ?
- Et si oui a-t-elle eu une influence sur votre pratique ?
- l'arrivée de nouvelles biothérapies génère-t-elle des difficultés, un stress, une angoisse ?
- avez-vous été confronté à des complications ou incidents sous biothérapie ?
- estimez-vous avoir un rôle dans la prise en charge de patients sous biothérapies concernant l'efficacité ou les complications de celles-ci ?

La troisième partie renseigne sur la décision du MG face à diverses situations cliniques de patients sous biothérapies, notamment sur la conduite à tenir en cas d'infection, de vaccination, de grossesse/allaitement, de chirurgie ou de soins dentaires.

La quatrième partie, comportant 2 questions, cherche à savoir si le MG connaît l'existence des fiches pratiques en ligne pour toutes les biothérapies utilisées en rhumatologie, et son intérêt pour recevoir ce lien.

C. Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête anonyme, descriptive, transversale et prospective par questionnaire, menée auprès de 150 MG du VAR.

Un e-mail a été envoyé aux MG sélectionnés et comportait une introduction explicative du travail de thèse ainsi que le lien direct vers le questionnaire. Il a été distribué début juillet 2017, avec deux relances à 4 et 8 semaines.

Le questionnaire alterne des réponses à choix multiples et binaires.

Les données ont été recueillies via Google Drive et colligées avec le logiciel Microsoft Excel.

Nous avons pu effectuer des analyses quantitatives afin d'obtenir des statistiques descriptives mais aussi croiser les valeurs entre elles et les comparer.

III. RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

La population étudiée concernait 150 MG libéraux installés dans le département du Var à partir d'une liste de mail délivrée par le CDOM du Var.

La population incluse se constituait au final de 134 MG : 13 MG avaient une adresse mail erronée et 3 MG pratiquaient une activité libérale spécifique (nutrition, médecine légale).

Nous avons obtenu 37 réponses au questionnaire au total, soit un taux de réponse de 27,6%.

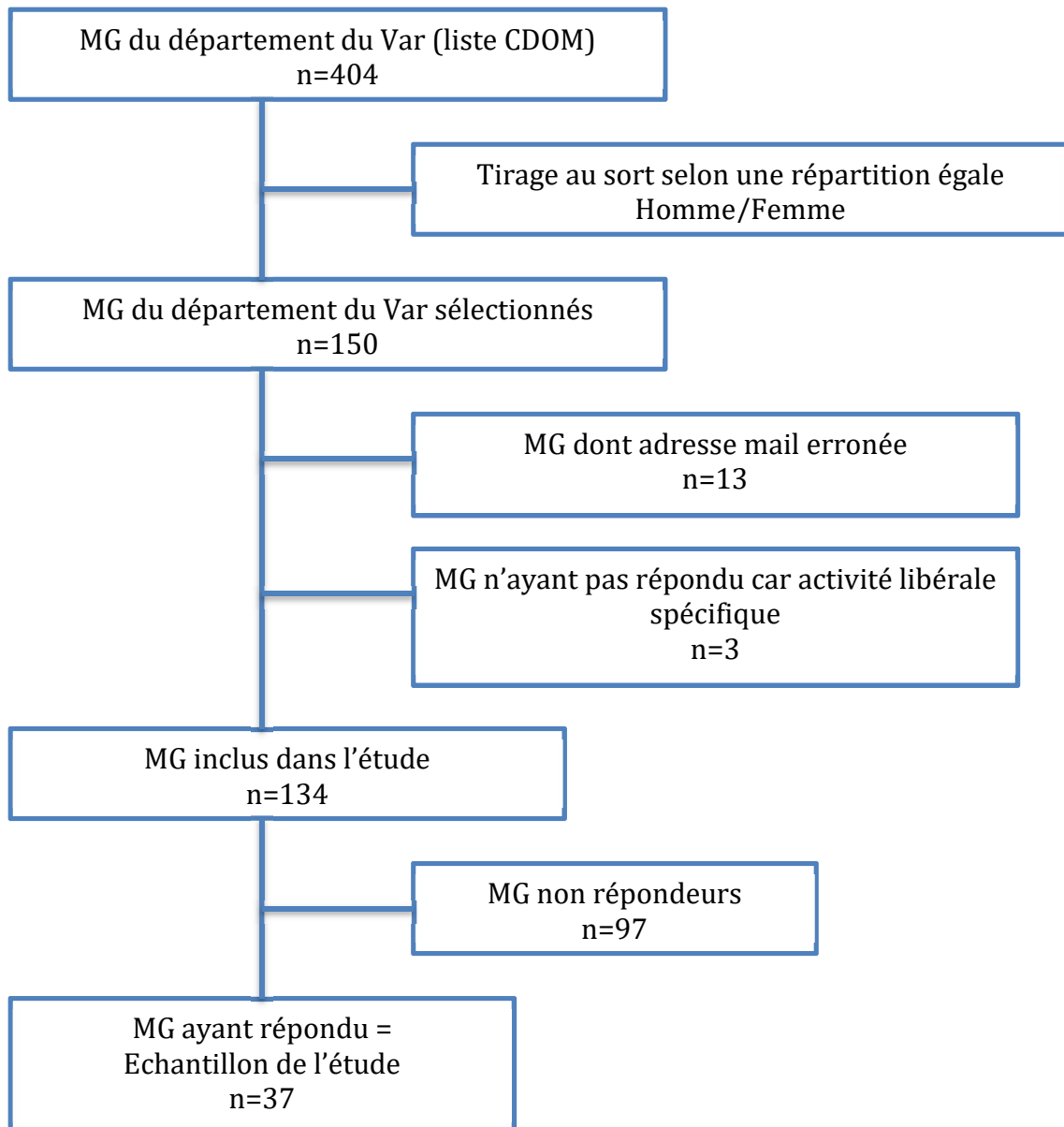


Figure 6 : « Flow-chart » de l'étude

43% des MG sont des hommes et 57% sont des femmes.

Leur durée moyenne de pratique de la médecine générale est de 15,9 ans (médiane de 15,5 ans).

Leur profil moyen de début de pratique de la médecine générale est :

- ≥ 2010 : 43%

- De 2000 à 2009 : 16%

- De 1990 à 1999 : 19%

- De 1980 à 1989 : 8%

- ≤ 1980 : 14%

2. Le MG et les biothérapies en pratique courante

Q1 : Pouvez-vous citer les différentes biothérapies disponibles en rhumatologie ?

Sur les 37 MG, 32% ne peuvent donner un nom de biothérapie utilisée en rhumatologie.

3 MG citent les anti-TNF α sans les nommer (8%), mais ces biothérapies restent les plus connues (le REMICADE®, l'ENBREL®, l'HUMIRA®).

Aucun ne cite le STELARA® ni le KINERET®.

4 MG donnent des noms de traitements qui ne sont pas des biothérapies (Méthotrexate, ARAVA®, ACADIONE®), soit 11%.

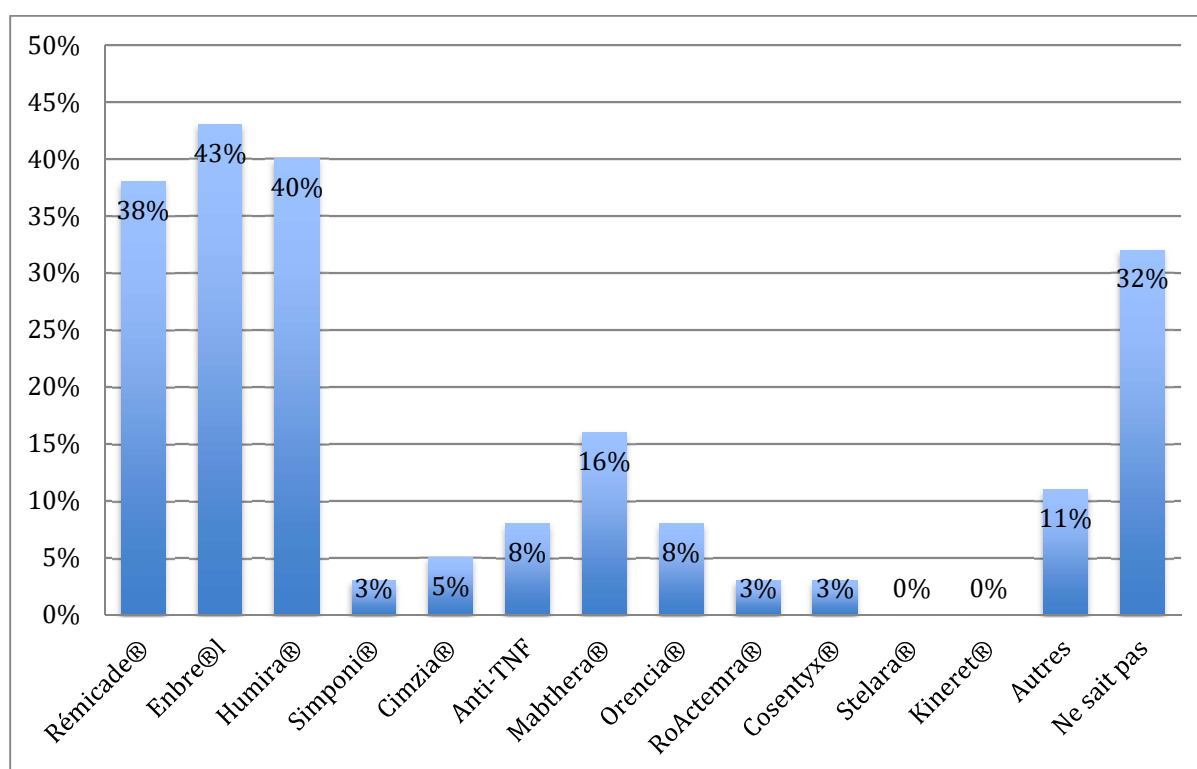


Figure 7 : Les différentes biothérapies citées par les MG (n=37)

Q2 : Connaissez-vous les différents modes d'action par grande classe de biothérapies ?

La plupart des MG (76%) ne connaissent pas les différents modes d'action par grande classe de biothérapies.

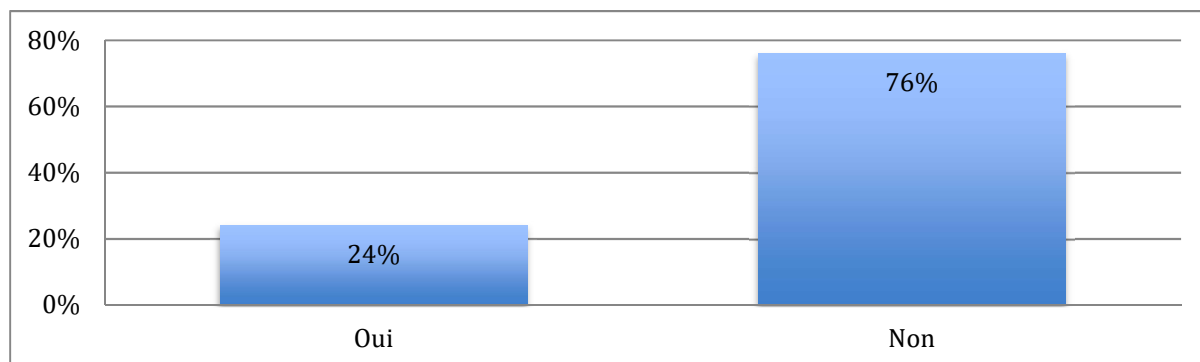


Figure 8: Proportion de MG connaissant les modes d'action par grande classe de biothérapies (n=37)

Q3 : Les biothérapies ont-elles toutes les mêmes contre-indications ?

Les réponses sont assez également réparties pour cette question des contre-indications.

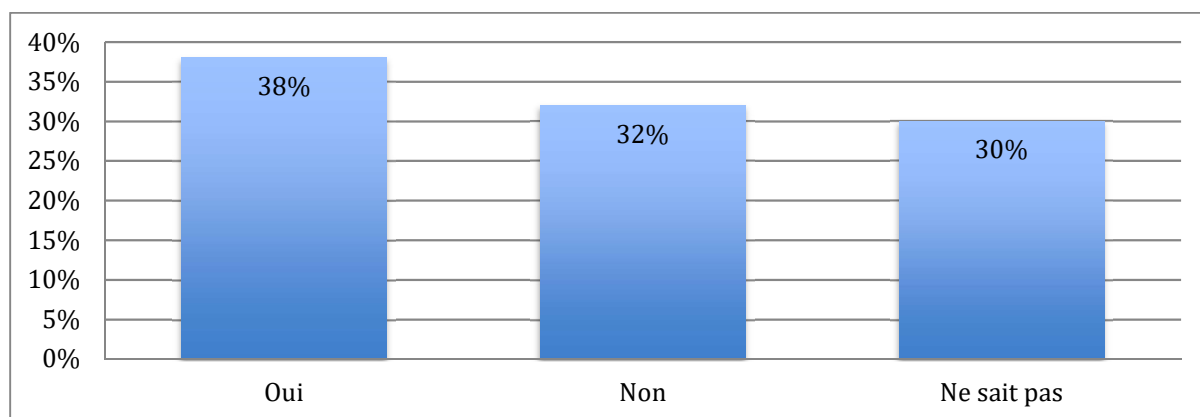


Figure 9: Les biothérapies ont-elles toutes les mêmes contre-indications ? (n=37)

Q4 : Êtes-vous confrontés à des patients sous biothérapie(s) en pratique courante ?

La grande majorité des MG (70%) sont confrontés à la prise en charge de patients sous biothérapie.

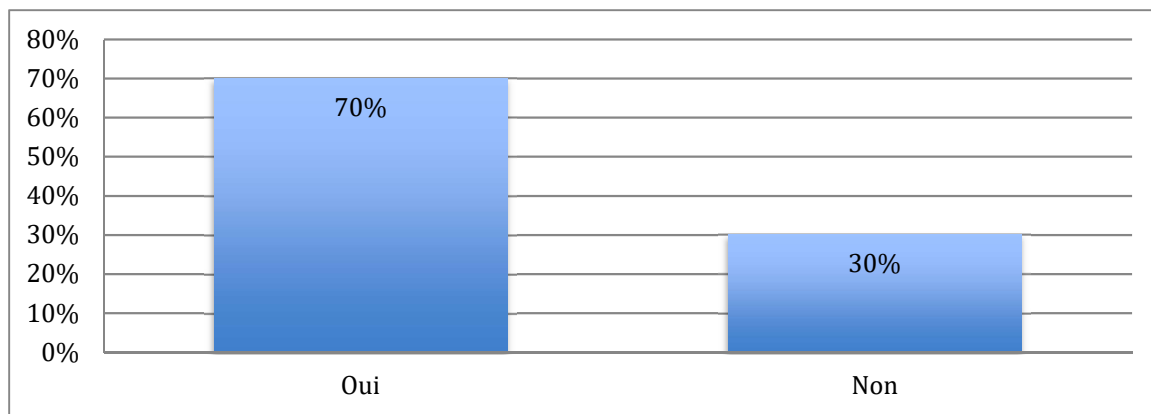


Figure 10 : Proportion de MG confrontés à des patients sous biothérapie(s) (n=37)

Q5 : Si oui, avez-vous reçu de la part du médecin spécialiste prescripteur un courrier d'information concernant la (les) biothérapie(s) mise en route chez votre (vos) patient(s) ?

Sur les 26 MG qui suivent des patients sous biothérapie(s), seuls 2 MG (8%) déclarent toujours recevoir un courrier informatif. Les autres (72%) en reçoivent de façon occasionnelle ou n'en reçoivent jamais.

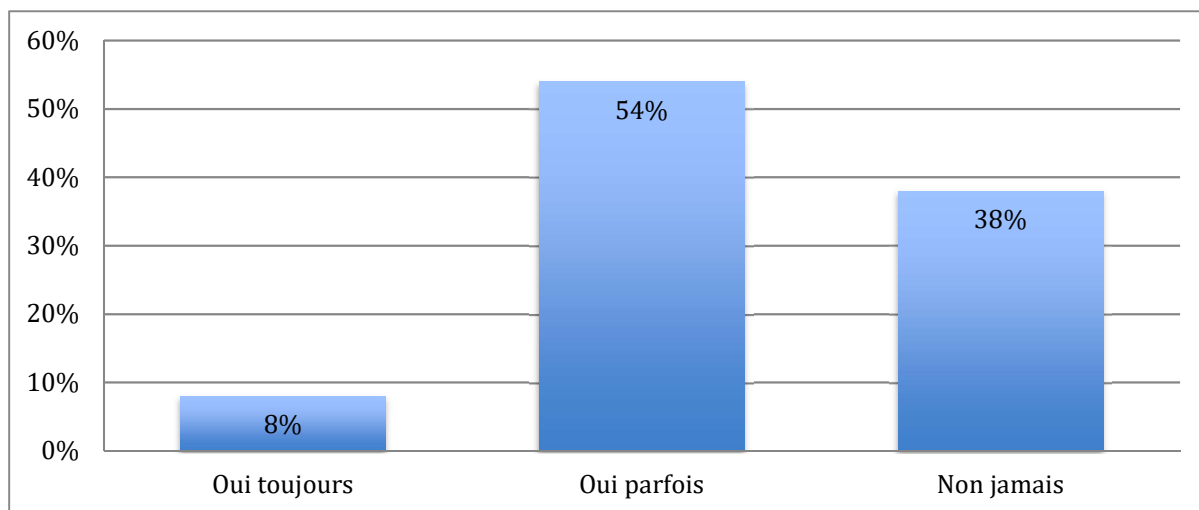


Figure 11: Proportion de MG recevant un courrier informatif sur la biothérapie de leur patient (n=26)

Q6 : Possédez-vous les coordonnées téléphoniques d'un correspondant en rhumatologie ?

29 MG (78%) possèdent les coordonnées téléphoniques d'un rhumatologue, les 8 autres (22%) non.

Q7 : Vos patients s'adressent-ils à vous quand ils ont des questions sur leur maladie ou sur leur traitement par biothérapie ?

18 MG (49%) ont des patients qui les questionnent sur leur(s) pathologie(s) rhumatologique(s) et biothérapie(s), tandis que les patients de 19 MG (51%) ne s'adressent jamais à eux.

Q8 : Vous sentez-vous capables de faire de l'information à vos patients sous biothérapie(s) ?

4 MG (11%) s'estiment capables d'informer leur(s) patient(s) sous biothérapie(s) et 33 MG (89%) se sentent incapables d'assurer cette fonction d'information.

Q9 : Avez-vous bénéficié d'une formation médicale spécifique sur les biothérapies en rhumatologie ? Si oui a-t-elle eue une influence positive sur vos habitudes de prescriptions et de conseils dans la prise en charge de vos patients sous biothérapie(s) ?

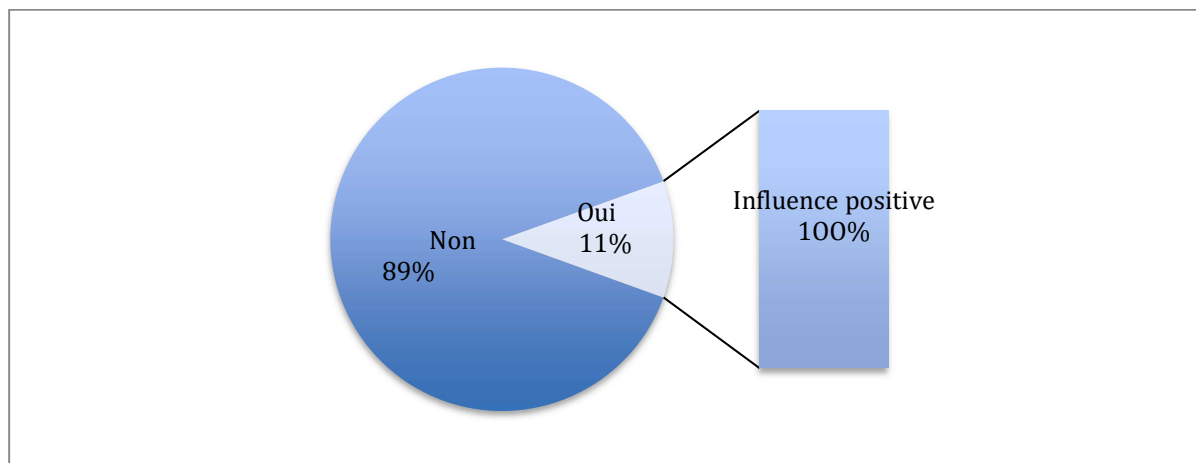


Figure 12 : Proportion de MG ayant eu une formation spécifique sur les biothérapies (n=37)

Seulement 4 MG (11%) ont bénéficié d'une formation médicale spécifique sur les biothérapies qui a influencé à 100% et de façon positive leurs habitudes de prescriptions et de conseils.

Q10 : L'arrivée des nouvelles biothérapies génère-t-elle chez vous un stress, une angoisse ?

18 MG (49%) ressentent de façon constante ou inconstante un stress ou une angoisse devant l'approche d'un patient avec nouvelle biothérapie.

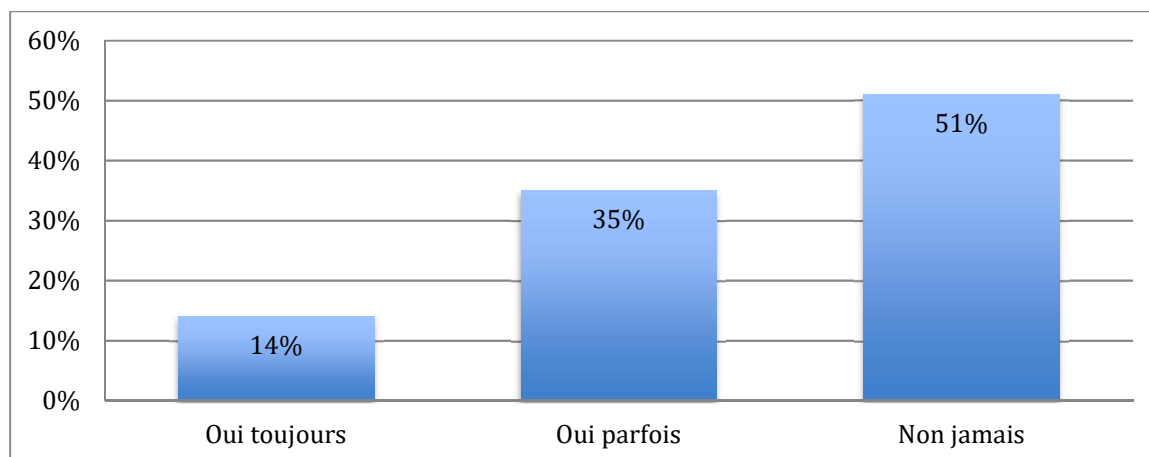


Figure 13: Proportion de MG ressentant un stress ou une angoisse avec les nouvelles biothérapies (n=37)

Q11 : Ressentez-vous des difficultés dans l'approche d'un patient sous biothérapie en pratique courante ?

29 MG (79%) ressentent de façon constante ou inconstante des difficultés avec leur(s) patient(s) sous biothérapie(s).

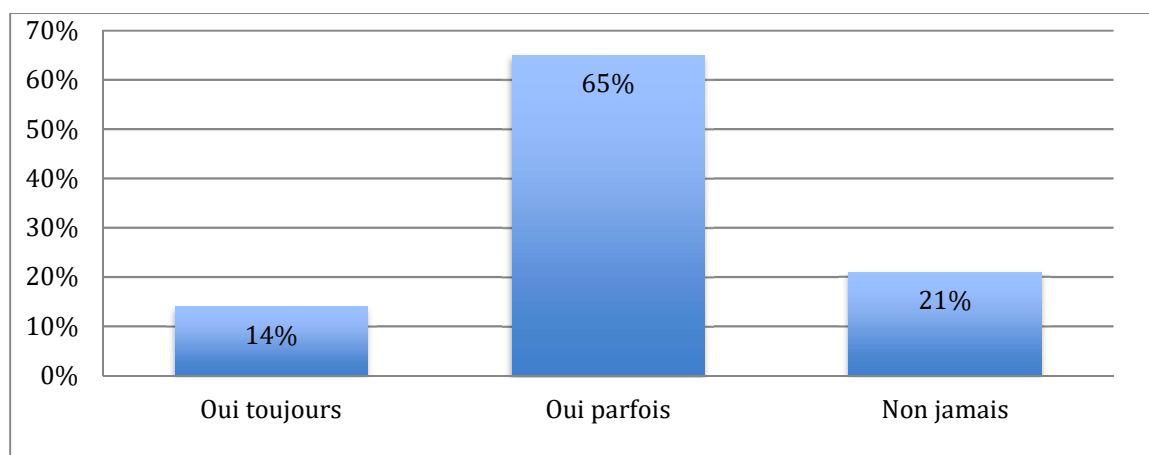


Figure 14 : Répartition des MG ressentant des difficultés dans l'approche d'un patient sous biothérapie (n=37).

Q12 : Avez-vous été confronté à des complications ou incidents chez des patients sous biothérapie(s) ?

15 MG (40%) ont déjà rencontré des complications ou incidents.

Q13 : Estimez-vous avoir un rôle dans la prise en charge de patients sous biothérapie(s) concernant l'efficacité et/ou les complications de celle(s)-ci ?

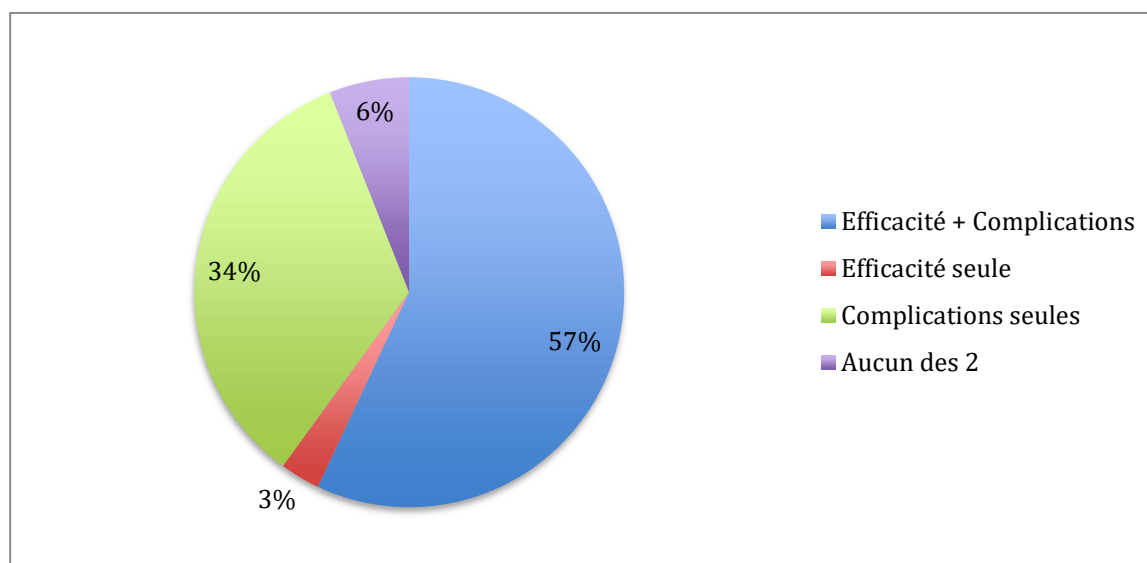


Figure 15 : Répartition de l'implication des MG face à l'efficacité et aux complications des biothérapies (n=37)

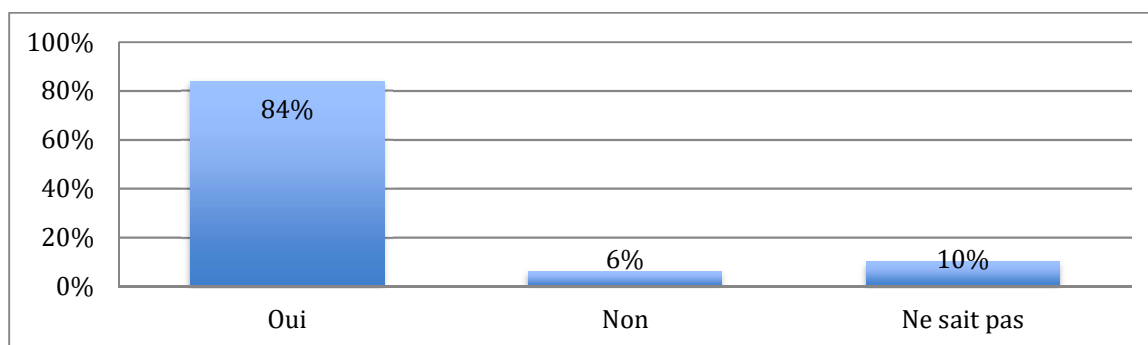
Il apparaît que la grande majorité des MG (94%) jouent un rôle dans la prise en charge des patients sous biothérapie.

Q14 : Vous sentez-vous suffisamment informés pour faire le suivi de patients sous biothérapies ?

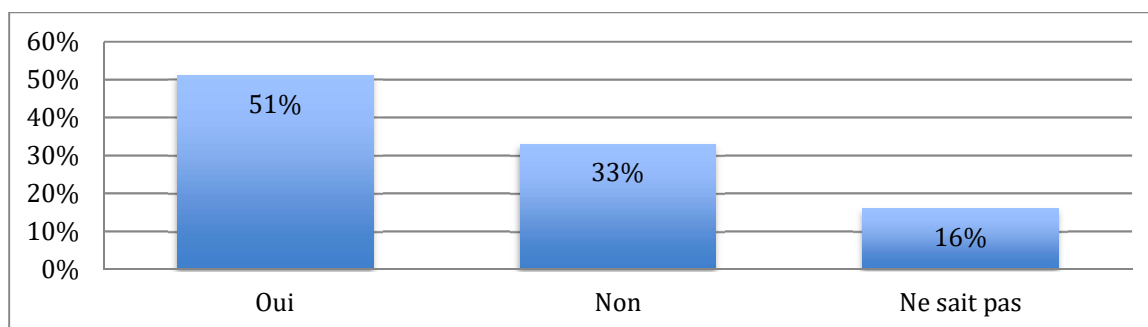
Pratiquement tous les MG (97%) ressentent un manque d'informations en répondant non à la question.

3. MG et cas pratiques

Q 15 : Le risque principal des biothérapies est la survenue d'infections ?

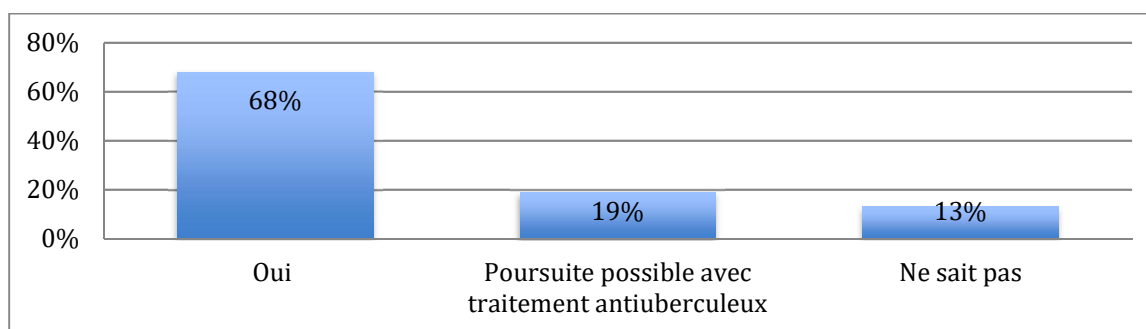


Q16 : La découverte d'une infection active nécessite l'arrêt de la biothérapie :



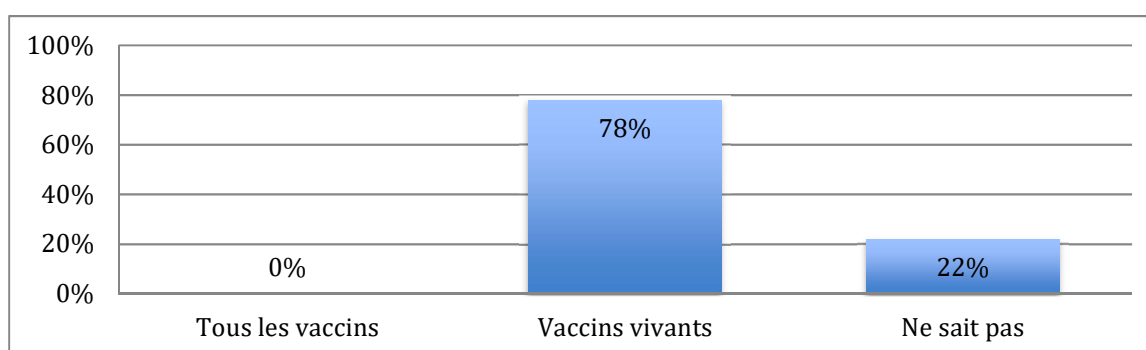
Commentaires : une MG a mentionné que cela dépendait du type d'infection rencontré : « on n'arrête pas forcément une biothérapie devant une rhinopharyngite banale ».

Q17 : La découverte d'une tuberculose active nécessite l'arrêt de la biothérapie :

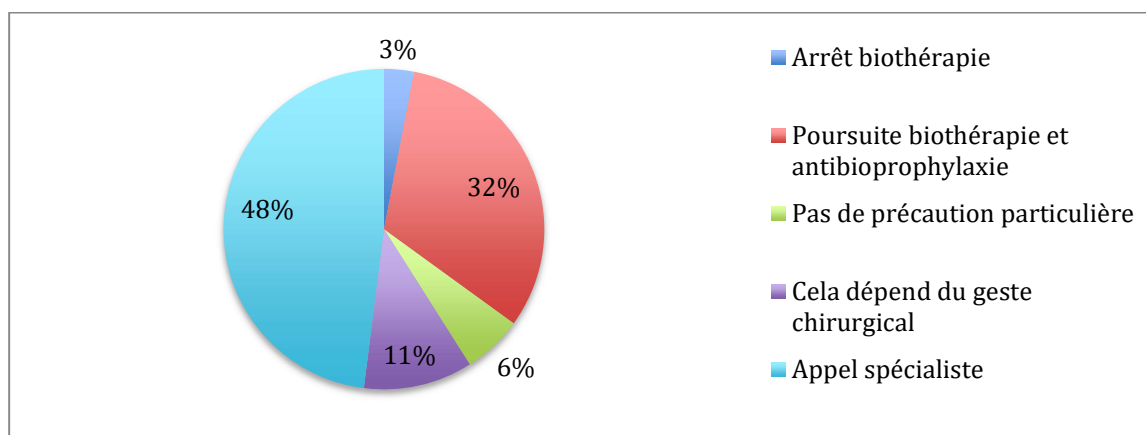


Q18 : La vaccination chez un patient sous biothérapie est contre indiquée pour:

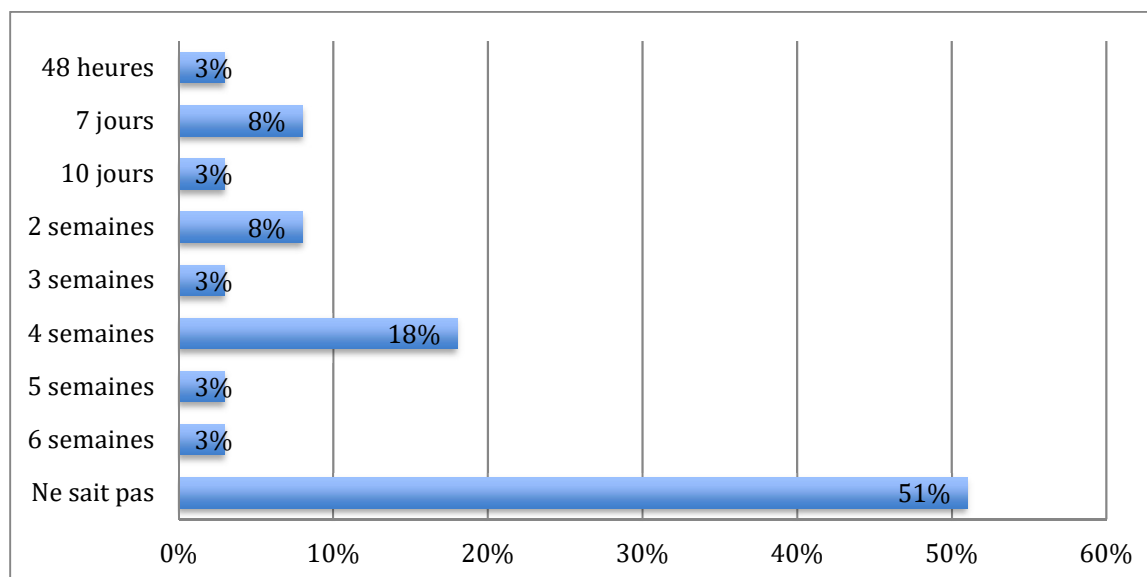
L'information sur les vaccinations est bien connue des MG avec près de 80% qui connaissent la CI du vaccin vivant.



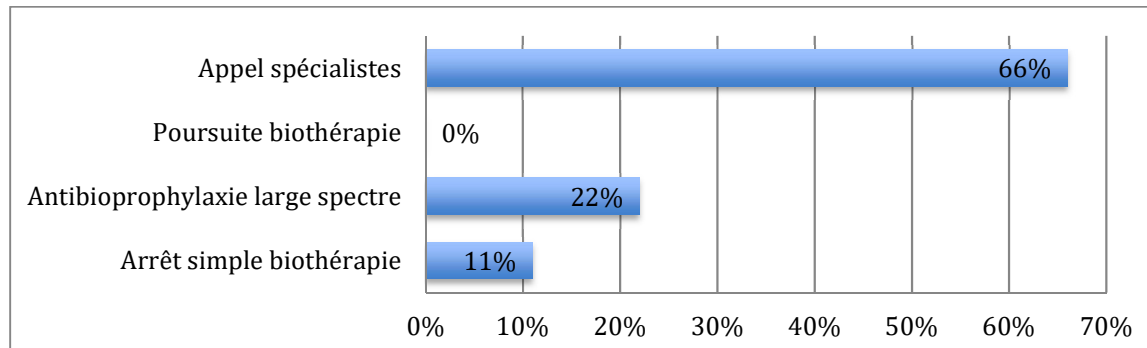
Q19 : Un patient sous biothérapie doit recevoir des soins dentaires, que faites-vous ?



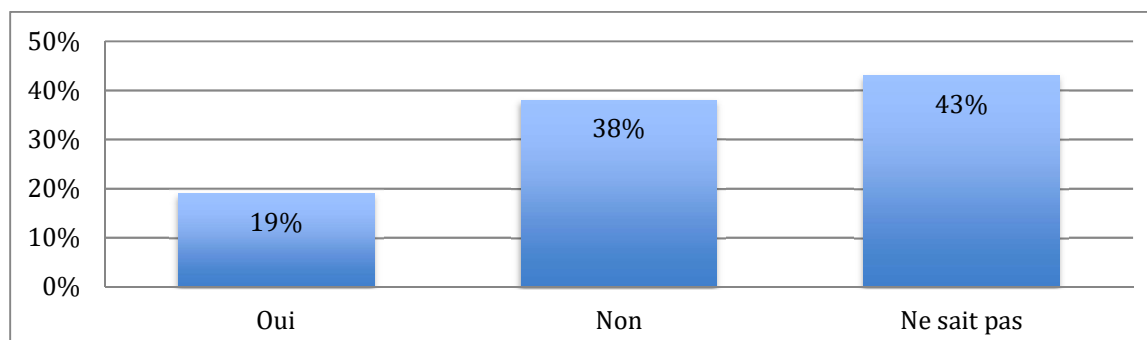
Q20 : En cas de chirurgie programmée, quel est en moyenne le délai d'arrêt des biothérapies:



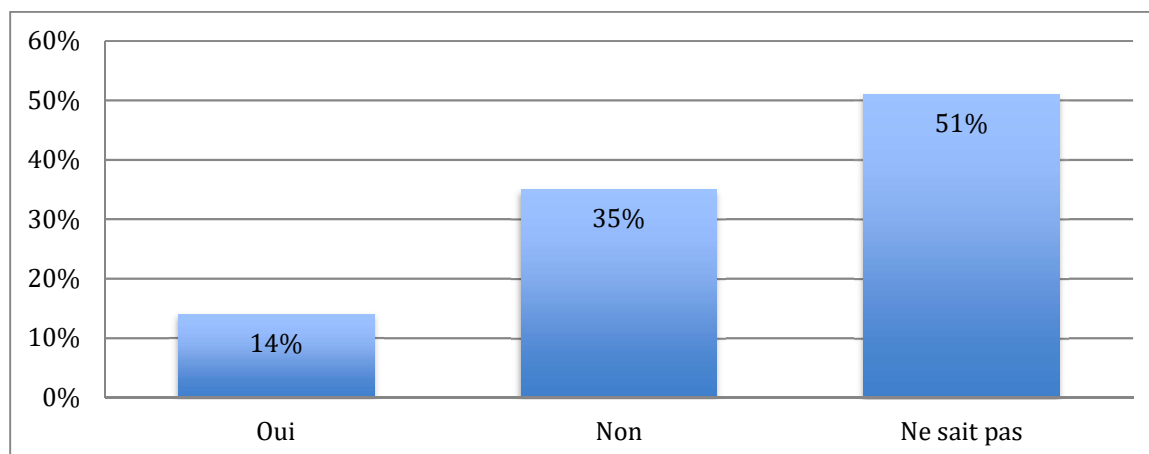
Q21 : En cas de prise en charge chirurgicale urgente de votre patient sous biothérapie, quelle est la recommandation que vous allez donner au chirurgien ?



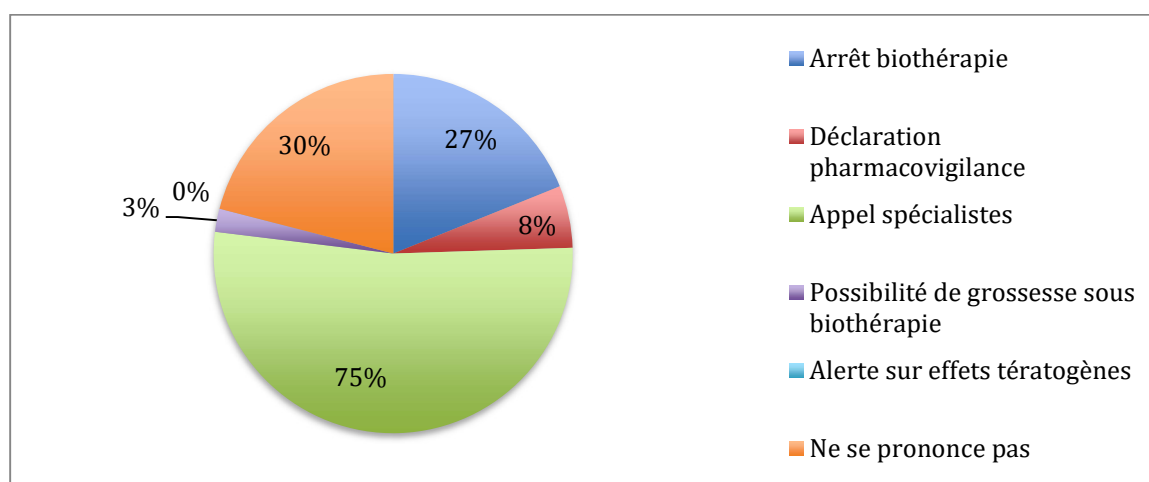
Q22 : Après réalisation d'une chirurgie, la reprise de la biothérapie est possible immédiatement ?



Q23 : En cas de désir de grossesse, le délai d'arrêt de la biothérapie est-il le même pour toutes les biothérapies ?

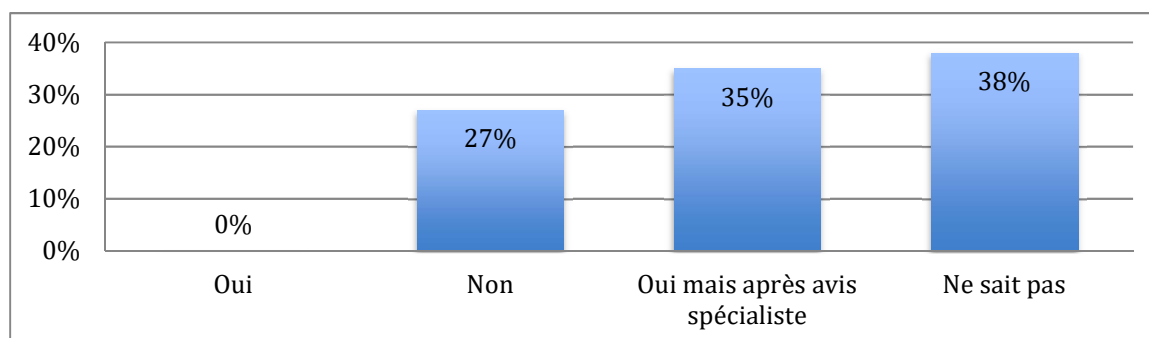


Q24 : Une patiente sous biothérapie démarre une grossesse, que faites-vous ?

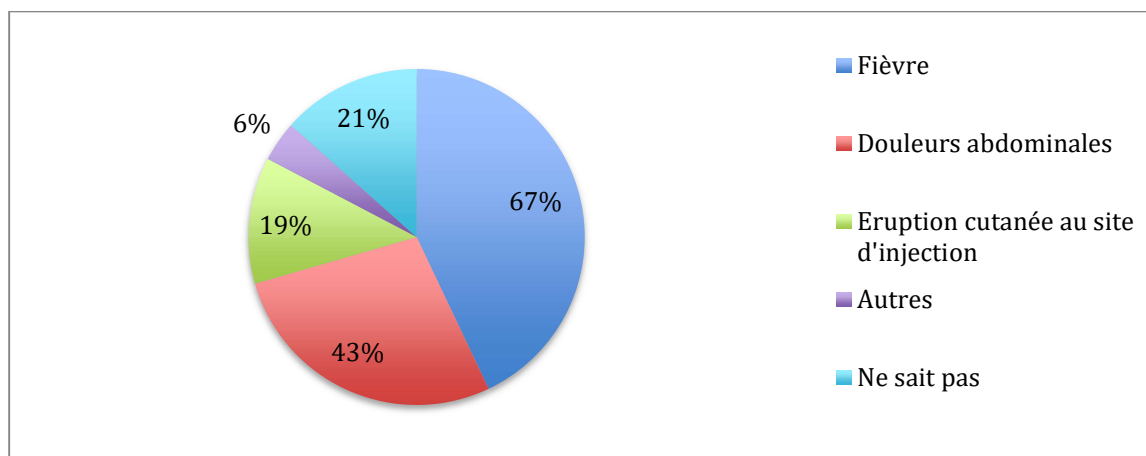


NB: Le total des réponses dépasse les 100% car les MG avaient la possibilité de cocher plusieurs réponses.

Q25 : L'allaitement est-il possible sous biothérapie ?



Q26 : Quelles sont les situations qui doivent vous amener à envoyer le patient sous biothérapie aux urgences ?



NB : Le total des réponses dépasse les 100% car les MG avaient la possibilité de cocher plusieurs réponses.

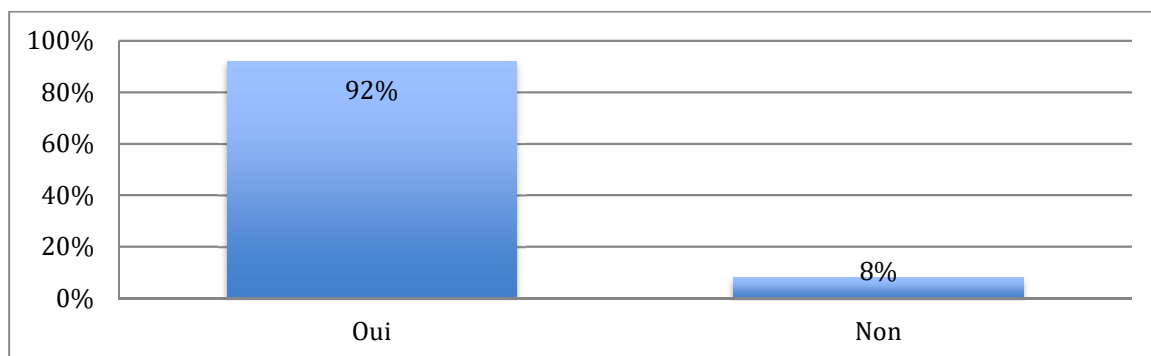
Parmi les 2 réponses « Autres » les MG ont spécifié : présence d'une altération de l'état général et présence de signes de gravité.

Q27 : Savez-vous qu'il existe des fiches pratiques en ligne destinées aux MG pour toutes ces biothérapies ?

Seulement 1 MG (3%) connaît l'existence de fiches pratiques pour les biothérapies utilisées en rhumatologie.



Q28 : Seriez-vous intéressés de recevoir le lien du site internet ?



34 MG (92%) souhaiteraient recevoir le lien du site internet.

IV. DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons réalisé une enquête anonyme, descriptive, transversale et prospective par questionnaire, menée auprès de 150 MG du VAR concernant la prise en charge de patients sous biothérapies pour maladies rhumatismales.

L'obtention d'un taux de réponse de 27,6% à ce questionnaire semble faible mais si on compare ce taux à d'autres études qui se sont intéressées aux comportements des MG face aux traitements de fond des RIC, ce taux est sensiblement similaire [56-58].

Même si le recrutement a cherché à être représentatif de la population des MG du Var, le questionnaire était anonyme. Aussi nous n'avions pas la possibilité de recontacter les MG qui n'avaient pas répondu pour améliorer ce taux de réponse, malgré deux relances.

1. Le MG et les biothérapies en pratique courante

L'arrivée des biothérapies il y a près d'une vingtaine d'années a révolutionné la prise en charge thérapeutique de patients suivis pour RIC. Leur panel s'élargit sans cesse avec de nouvelles molécules et de nouvelles indications de traitement, par conséquent

1/ Le nombre de patients sous biothérapie a augmenté et pour preuve la majorité des MG qui ont répondu au questionnaire suivent des patients sous biothérapie

2/ La réputation d'immunosuppresseurs puissants de ces biothérapies peut engendrer un état de stress et d'angoisse quant à la prise en charge de ces patients

3/ Il est légitime de se poser la question de l'information reçue par les MG concernant ces biothérapies et surtout de sa qualité (adaptée, résumée, simple ?....)

A. Formation des MG sur les biothérapies : états des lieux

a. Les connaissances des biothérapies

Les MG répondants ont une durée moyenne de pratique de la médecine générale de 15,9 ans qui correspond approximativement à l'arrivée des premières biothérapies dans l'arsenal thérapeutique des RIC. Pourtant les MG ne connaissent pas (32%) ou seulement en partie les biothérapies disponibles en rhumatologie, voire les confondent (11%) avec les traitements de fond conventionnels (cDMARD).

Les biothérapies les plus largement citées sont les anti-TNF α : on retrouve en tête de file le REMICADE® (38%) première biothérapie IV mise sur le marché ainsi que les deux premières biothérapies disponibles en SC, ENBREL® (43%) et HUMIRA® (40%).

Il semble que les MG connaissent plus les biothérapies en forme SC : l'AMM des biothérapies ambulatoires à prescription initiale hospitalière et à renouvellement annuel hospitalier, leur mode d'utilisation en SC et surtout la disponibilité de ces produits en pharmacie de ville a entraîné un élargissement du nombre de prescripteurs et d'utilisateurs libéraux de cette classe thérapeutique, même si les MG n'ont pas le droit de prescription ou de renouvellement. Cette proximité renforce son rôle de prévention, d'évaluation de l'efficacité et du suivi de sa bonne tolérance.

b. L'expérience personnelle du MG face aux biothérapies

Une majorité des MG de notre échantillon (70%) suivent des patients sous biothérapies mais les 2/3 ne connaissent pas leurs différents modes d'action.

Peu de MG (11%) ont bénéficié d'une formation médicale spécifique sur les biothérapies pourtant, elle s'est avérée favorable pour leur pratique médicale.

L'angoisse ou le stress à l'idée de suivre un patient sous biothérapie est ressentie par la moitié des MG (50%) et plus des trois quart (79%) rencontrent des difficultés dans l'approche médicale de ces patients.

La moitié des MG déclarent que leur(s) patient(s) les questionne(nt) à propos de leur maladie et de leur(s) traitement(s) et 83% d'entre eux s'estiment incapables d'assurer le rôle d'information car insuffisamment formés (à 97%).

Pourtant 94% des MG pensent avoir une place dans le suivi de ces patients (efficacité 3%, complications 34%, les deux 57%).

Déficit de Circulation de l'information en entre spécialistes rhumatologues et MG : dans notre étude, le courrier d'information sur l'instauration de la biothérapie n'est systématique que pour 8% des MG interrogés et tous ne disposent pas des coordonnées téléphoniques d'un référent en rhumatologie en cas de nécessité.

A l'heure de la promotion des **réseaux de santé ville-hôpital** dont l'objectif est d'assurer l'organisation d'une prise en charge adaptée aux besoins du patient tant sur le

plan de l'éducation à la santé que sur celui de la prévention du diagnostic et des soins [59], ces résultats sont plutôt décevants.

Ces résultats sont confortés dans la littérature : Lorsque l'on demandait aux MG s'ils souhaitaient être responsables du suivi du traitement de fond, 54% d'entre eux voulaient suivre le traitement prescrit par le rhumatologue, 38% préféraient ne suivre que les problèmes de médecine générale et 8% préféraient transférer la totalité de la prise en charge au rhumatologue [60]. De même, un audit clinique britannique [61] a montré que 67% du suivi des traitements de fond de la PR était assuré par les MG qui dans la plupart des cas souhaitaient être responsables de ce suivi. Malgré tout 41% des MG avouaient ressentir des difficultés dans le suivi des traitements de fond. Ils désiraient tous avoir des copies des protocoles de suivi des traitements et la quasi-totalité d'entre eux souhaitait également recevoir la copie de la feuille d'information donnée à leur patient.

Une enquête Tourangelle réalisée en 2011 [58] a montré que la diffusion d'une fiche pratique associée au courrier du spécialiste était reçue positivement par les MG. Tous les MG lui trouvaient un intérêt : plus des trois quart pensaient s'en servir dans leur pratique et pensaient que la fiche était pertinente dans la pratique de la médecine générale.

Enfin, 97% des MG ne connaissent aucun site référent pour les guider dans la prise en charge des patients sous biothérapie, en particulier, le site internet du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), section de la SFR spécialisée dans les maladies inflammatoires qui met à disposition des fiches pratiques sur la conduite à tenir face aux situations cliniques les plus fréquemment rencontrées dans le suivi de patients traités par biothérapie [51]. Depuis peu ces fiches sont également disponibles sur smartphones et tablettes via « APPLI CRI » pour une utilisation plus pratique et plus simple. On constate donc un manque de diffusion de l'information de la part des spécialistes.

Au final, un ensemble de manquements amène les MG à se désinvestir de la prise en charge des patients sous biothérapie :

- la faible proportion de patients traités par ces agents biologiques dans leur patientèle,
- caractère hyperspécialisé de ces traitements,
- manque de coordination entre les différents acteurs de santé,
- manque d'informations nécessaires à la prise en charge,

- sentiment de stress et d'angoisse.

c. Les réponses aux cas pratiques

Compte tenu du sentiment de manque d'information, de formation par rapport aux biothérapies ressentis par les MG, on pouvait s'attendre à un mauvais taux de bonne réponse aux cas pratiques.

Cependant il apparaît que le message sur le risque infectieux soit bien passé et bien compris puisque :

- ✓ Le risque infectieux est retenu comme risque principal pour 84% des MG et la survenue d'une infection fait arrêter le traitement chez 51% des MG.
Pour le cas de la tuberculose seulement 19% poursuivent la biothérapie en association avec le traitement antituberculeux.
- ✓ La majorité des MG (78%) connaissent la contre-indication vaccinale des vaccins vivants tandis que les 22% restants ne sont pas au fait des recommandations vaccinales des patients sous biothérapie.

38% des MG pensent que les biothérapies ont toutes les mêmes contre-indications.

Pour les cas particuliers des soins dentaires, de la chirurgie et des grossesses sous biothérapies, les connaissances des MG et leurs prises en charge sont assez variées et différentes et confortent le manque d'information et de formation du MG sur ces cas plus précis .

2. La place du MG dans le suivi de patients sous biothérapies pour un RIC

Les MG sont souvent le premier point de contact des patients pour la reconnaissance des maladies, et un certain nombre de décisions et d'interventions dépendent de leur diagnostic : demandes d'avis, tests diagnostiques, traitements ou conseils.

La prévalence des RIC étant peu élevée, les MG ont par conséquent une expérience limitée du diagnostic et des traitements de ces maladies.

Le traitement et l'adaptation optimale des traitements par biothérapies sont indispensables : l'activité de la maladie, les douleurs, les limitations fonctionnelles doivent être suivies régulièrement afin de modifier les traitements en conséquence.

A. Rôle de prévention :

Le MG est impliqué dans le suivi de ces traitements, dans la prise en charge des comorbidités et dans le dépistage des complications. En effet ces patients sont à haut risque de maladies cardiovasculaires et respiratoires, d'infections, de néoplasies et de fractures ostéoporotiques.

Tous les cliniciens impliqués dans la prise en charge des patients sous biothérapies doivent être conscients des éventuels effets indésirables liés au traitement et surveiller les patients en conséquence. Les MG devraient jouer un rôle important dans l'éducation de leurs patients concernant les effets secondaires possibles des biothérapies et mettre en évidence certains des premiers symptômes d'alerte.

B. Rôle d'éducation :

Selon les recommandations de la HAS, le rôle du MG traitant dans l'éducation thérapeutique des patients (ETP) atteints de RIC est indispensable : il informe le patient de la possibilité de bénéficier de l'éducation thérapeutique et la lui propose selon les possibilités locales. Le MG doit être lui-même informé du contenu de l'éducation thérapeutique pour encourager le patient dans les compétences acquises, en lien avec le rhumatologue traitant. La qualité du lien établi entre le MG et le rhumatologue traitant est l'un des critères de qualité des programmes. L'ETP est indissociable de l'information et de la formation du MG sur les RIC.

3. Réflexions sur les types d'actions à entreprendre

Pour répondre aux besoins d'information des MG sur les biothérapies, plusieurs moyens doivent être mis en œuvre et/ou approfondis, et ce, dans le but d'améliorer leur prise en charge des patients et de diminuer leur stress.

➤ Amélioration de la communication autour du MG :

Par une réception rapide des comptes rendus de consultation avec des informations plus spécifiques sur les biothérapies prescrites sous forme de fiche d'information ou de protocoles joints au courrier.

Par le développement et la mise en place d'une astreinte par mail ou téléphone pour faciliter les avis du spécialiste.

Par une participation des MG et des patients à des actions d'éducation thérapeutique.

➤ Diffusion de la documentation de référence :

Avoir des documents de référence afin de s'assurer de la fiabilité des informations trouvées par les MG. Ceci passe par la diffusion du site de référence pour les biothérapies à savoir le site internet du CRI www.cri-net.com ou l'application sur smartphone « APPLI CRI ». Ces sources d'information pourraient être communiquées dans les courriers destinés aux MG.

➤ Formation

Mettre à jour les connaissances avec l'organisation de conférences ou de formations médicales spécifiques sur les biothérapies proposées par les spécialistes aux MG, de façon régulière en fonction des avancées sur le sujet.

L'Institut National du cancer a développé une nouvelle collection d'outils pour la pratique afin d'accompagner les MG dans leur activité quotidienne auprès des patients atteints de cancers. Des fiches courtes et synthétiques visent à aider et renseigner les MG sur des thématiques et différentes étapes de parcours de soins. Elles constituent un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un anti-cancéreux par voie orale. Elles proposent des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ici, notre plaquette synthétique d'information sur les biothérapies utilisées dans les RIC [Annexe 7] suit cet exemple et est un excellent moyen de communication que le médecin spécialiste peut distribuer conjointement à son courrier de consultation. Cette plaquette doit être évolutive et il est de la responsabilité du médecin utilisateur de la mettre à jour régulièrement à partir des sites référencés.

Il sera intéressant de voir, ultérieurement, si cet outil apporte un bénéfice au MG pour la prise en charge de patients sous biothérapies pour RIC.

V. CONCLUSION

Les biothérapies représentent un progrès considérable dans l'arsenal thérapeutique contre les RIC et nécessitent une connaissance de leur maniement en pratique.

Dans la pratique courante la prescription et la surveillance d'une biothérapie nécessitent de connaître indications et contre-indications, les éléments du bilan préalable exigé pour certaines d'entre elles, les modalités pratiques de prescription et de délivrance, les éléments de surveillance et la connaissance des effets indésirables potentiels.

La surveillance, le dépistage et la prise en charge des effets indésirables potentiels représentent le problème majeur du suivi des patients sous biothérapies.

Cet aspect de la prise en charge incombe à tous les médecins en charge du patient, tant au prescripteur initial qu'au rhumatologue libéral ainsi qu'au MG traitant, qu'il faudra informer.

Le suivi de la maladie et du traitement peut être partagé entre MG et rhumatologues à condition que le rôle de chacun soit défini au préalable.

L'absence de coordination entre les différents acteurs de santé peut conduire à une augmentation du coût de la prise en charge sans amélioration de résultats. A l'opposé des soins partagés peuvent apporter de véritables bénéfices.

Cela suppose également une réactivité et une circulation d'information médicale entre les différents acteurs, situation qui illustre l'intérêt d'un dossier commun partagé et du fonctionnement en réseau (système de coopération ville-hôpital).

La proposition d'une plaquette synthétique sur les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie à l'usage du MG semble être une aide bénéfique dans la prise en charge des patients sous biothérapies. Elle est un complément de la collaboration étroite entre rhumatologue et MG et des fiches détaillées du CRI. Le MG a besoin d'informations synthétiques, claires et fiables et surtout facilement accessibles dans le dossier médical du patient vu en consultation pour orienter rapidement sa démarche médicale.

Cette plaquette sera systématiquement incluse dans le courrier du rhumatologue pour tous les patients sous biothérapies, suivis ou nouvellement traités, dans le service de rhumatologie du CHU Sainte Marguerite de Marseille.

Elle aura pour conséquences au minimum un double bénéfice primaire : une meilleure prise en charge du patient traité par biothérapie et une diminution de l'angoisse et du stress chez le médecin traitant. Il en découle un renforcement des liens de confiance Patient- médecin généraliste- médecin spécialiste.

En perspective, une diffusion de cette plaquette synthétique pourrait être proposée aux experts du CRI pour validation et diffusion sur le site.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France : 2001. *Ann Rheum dis.* 2003 ; 62 (suppl 1) : 75
- [2] Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondylarthropathy in France : 2001. *Ann Rheum dis* 2003 ; 62 (suppl 1) : 90-91
- [3] Dadoun S,Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years : systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013 ; 80 :29-33
- [4] Prati C, Claudepierre P, Pham T, et al. Mortality in spondylarthritis. *Jone Bone Spine* 2011 ; 78 :466-70
- [5] Backland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 :1921-5
- [6] Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 :1927-40
- [7] van Venrooij WJ, van Beers JJBC & Pruijn GJM. Anti CCP antibodies : the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 7, 391-398 (2011)
- [8] Scott DL, Van Riepl PL, Van der Heijde D, Benke AS. on behalf of the EULAR standing committee for international clinical stuides including therapeutic trials- Assessing disease activity in rheumatoid arthritis. *The EULAR handbook of standard methods*
- [9] Gaujoux-Viala C, et al. Recommandations of the french Society for rheumatology for managing Rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014, 81 : 287-297
- [10] Rudwaleit M, Jurick AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis : a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68 :1520-7

- [11] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; Group CS. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 :2665-73
- [12] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 :ii1-44
- [13] Georgiev K, Georgieva M. Pharmacological Properties of Monoclonal Antibodies Directed Against Interleukins, Immunopathology and Immunomodulation, Prof. Krassimir Metodiev (Ed.), 2015. InTech, DOI: 10.5772/61774
- [14] Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256(5517):495–97
- [15] L'Italien R., Leblanc B. Production d'anticorps monoclonaux. Extrait de *Immunohématologie*, 2008, Fig. 2-10, p53
- [16] Boulianne GL, Hozumi N, Schulman MJ. Production of functional chimaeric mouse/human antibody. *Nature* 1984 ; 312 :643-6
- [17] Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules : mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 :6851-5
- [18] Co MS, Queen C. Humanized antibodies for therapy. *Nature* 1991 ; 351 :501-2
- [19] Aujame L, Sodoyer R, Teillaud JL. Phage display and antibody engineering: a french overview. *Trends Biotechnol* 1997 ; 15 : 155-7
- [20] Teillaud JL. What is biotherapy ? The monoclonal antibody case. *La presse Médicale*, Volume 38, Issue 5, May 2009, p 825-831
- [21] Wendling D, Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *La Lettre du rhumatologue*, 2004, no 299, p. 24-28
- [22] Ackermann C, Kavanaugh A. tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert. Opin.Targets*. 2007 ; 11 :1369-84

- [23] Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38, 499-505
- [24] Résumé Caractéristiques Produit (RCP) et commission de la transparence de l'HAS du Rémicade. Disponible sur www.has-santé.fr
- [25] RCP et commission de la transparence de l'Enbrel. Disponible sur www.has-santé.fr
- [26] RCP et Commission de la transparence de l'Humira. Disponible sur www.has-santé.fr
- [27] RCP et Commission de la transparence de Cimzia. Disponible sur www.has-santé.fr
- [28] RCP et Commission de la transparence de Simponi. Disponible sur www.has-santé.fr
- [29] RCP et Commission de la transparence de Kineret. Disponible sur www.has-santé.fr
- [30] Schiff MH ;Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade : comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52 :364-5
- [31] RCP et Commission de la transparence de Roactemra. Disponible sur www.has-santé.fr
- [32] RCP et Commission de la transparence de Cosentyx. Disponible sur www.has-santé.fr
- [33] Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 Suppl 2:ii116–23
- [34] Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology :development and its potential place in therapy. *Drug design, Development and Therapy* 2016 ; 10 :2069-80

- [35] Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofu S, Richards HB. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2534–48
- [36] Mease P, McInnes IB. A new treatment option for psoriatic arthritis. *Rheumatology and therapy* 2016 ; 3(1): 5-29
- [37] Sieper J, Braun J, Baraliakos X, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, MA, Uspondylarthrite ankylosante, 2014. Poster presentation number 536
- [38] Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015; 386(9999): 1137–1146
- [39] Baeten D, Braun J, Baraliakos X, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: results of a 52-week phase 3 randomized placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. ACR /ARHP Annual Meeting, Boston, MA, Uspondylarthrite ankylosante, 2014. Oral presentation (Abstract number 819)
- [40] Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015; 373(14):1329–39
- [41] RCP et Commission de la transparence de Stelara. Disponible sur www.has-santé.fr
- [42] McInnes IB, Ritchlin C, Rahman P et al. Ustekinumab is effective in inhibiting radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis :integrated data analysis of two phase 3, randomized, placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65(supplement) :S718. ACR 2013, Abstract 1695

- [43] RCP et Commission de la transparence de Mabthera. Disponible sur www.has-santé.fr
- [44] RCP et commission de la transparence d' Orencia. Disponible sur www.has-santé.fr
- [45] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Rapport-Mai 2016
- [46] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. Publishes Online first : 25 october 2013. Doi 10.1136/Ann Rheum Dis 2013-204573
- [47] Wendling, Daniel, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014, vol. 81, no. 1: p 6-14
- [48] Machado MA, Barbosa MM, Almeida Am, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers :a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013 ; 33 :2199-213
- [49] Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, et al. Baseline predictors of response to TNFa blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 ; 24 : 290-8
- [50] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ;2 : CD008794
- [51] Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) : www.cri-net.com
- [52] Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part 1 : standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; 55 :1693-1697
- [53] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^{ème} édition. Rapport décembre 2014

- [54] Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry :a review and practice recommendations. JADA 2000 ; 131 :366-74
- [55] Dernis-Labous E. Repères pratiques Thérapeutique. Examens complémentaires à prescrire avant une biothérapie. 2012
- [56] Garneau KL, Iversen MD, Tsao H and Solomon DH : Primary care physicians perspectives towards managing rheumatoid arthritis :room for improvement.A rthritis Res Ther : 2011 ; 13(6) :R189
- [57] Bernatsky S, Feldman D, Shrier I, et al. Care pathways in early rhematoid arthritis. Canadian family Physician. 2006 ; 52(11) :1444
- [58] Grosdemange O. Pertinence d'une fiche pratique sur les conduites à tenir dans le suivi de patients sous anti-TNF alpha pour le médecin généraliste : étude menée auprès de médecins généralistes d'Eure et Loir. 61 p. Thèse d'exercice médecine, Tours : 2011
- [59] Larchet P, Polomeni P. La santé en réseaux : objectifs et stratégie dans une collaboration ville-hôpital. Paris : Masson 2001
- [60] Stross JK, Rheumatologists as an endangered species : a proposal for change. Arthritis Rheum 1992 ; 35 :609-10
- [61] Helliwell PS, O'Hara M. Shared care between hospital and general practice : an audit of disease-modifying drug monitoring in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995 ; 34 :673-6

VII. ANNEXES

Annexe 1

Nouveaux critères ACR/EULAR 2010 de la Polyarthrite rhumatoïde.

La population cible de ces critères correspond aux patients ayant :

- Au moins une articulation siège d'une synovite clinique
- Pour qui la synovite n'est pas mieux expliquée par une autre pathologie
- Si l'articulation gonflée ou une autre articulation ne présente pas de lésion radiologique caractéristique (érosion et/ou pincement), il faut alors tester la présentation clinique au moyen des éléments séméiologiques suivants :

	Score
Articulations atteintes	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
>10 articulations (dont au moins une petite)	5
Autoanticorps (FR et ACPA)	
FR- et ACPA-	0
FR+ et/ou ACPA+ à faible taux (1 à 3 x normale)	2
FR+ et/ou ACPA+ à taux élevé (>3 x normale)	3
Durée d'évolution des synovites	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale	1

Score ≥ 6 → Polyarthrite rhumatoïde

Annexe 2

Critères diagnostiques d'une spondylarthrite ankylosante :

Critères ASAS 2009 des formes axiales	
Sacro-iliite à l'imagerie* + ≥ 1 signe de SPA** OU SHLA-B27 positif + ≥ 2 autre signes de SPA**	* Sacro-iliite à l'imagerie - inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM ou - une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés ** Signes de spondylarthrite - rachialgie inflammatoire - arthrite - enthésite (talon) - uvéite - dactylite - psoriasis - maladie de Crohn/rectocolite hémorragique - bonne réponse aux AINS - antécédent familial de SPA - HLA-B27 positif - CRP augmentée
Sensibilité 82,9% et spécificité 84,4% chez 649 patients rachialgiques	

Critères ASAS 2009 SPA périphérique chez les patients avec symptômes périphériques	
Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 1 autre signe de SPA OU Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 2 autre signes de SPA	Critères A : autres signes de SPA parmi : - Psoriasis - Maladie inflammatoire intestinale chronique - Antécédent récent d'infection - HLA-B27 positif - Uvéite - Sécro-iliite à la radiographie ou à l'IRM Critères B : autres signes de SPA parmi : - Arthrite - Dactylite - Enthésite - MICI - Antécédent familial de SPA
Sensibilité 75,0% et spécificité 82,2% chez 266 patients avec des syndromes périphériques	

Critères de New York modifiés (1984)	
Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite radiologique bilatérale de grade ≥ 2 ou unilatérale de grade ≥ 3
Score	La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques

Annexe 3

Critères de classification CASPAR du rhumatisme psoriasique :

Critères	Points
1. Psoriasis (un des items)	
• Actuel	2
• Antécédent personnel	2
• Antécédent familial	2
2. Onychose psoriasique	1
3. Absence de facteurs rhumatoïdes	1
4. Dactylite (un des items)	
• Actuel	1
• Antécédent	1
5. Image d'ossification juxta-articulaire à la main ou au pied (en dehors de l'arthrose)	1
→ Rhumatisme psoriasique si ≥ 3 points chez un patient ayant une maladie articulaire inflammatoire.	
Sensibilité : 91,4 % Spécificité : 98,7 %	

Annexe 4

Les différentes structures des agents biologiques en rhumatologie :

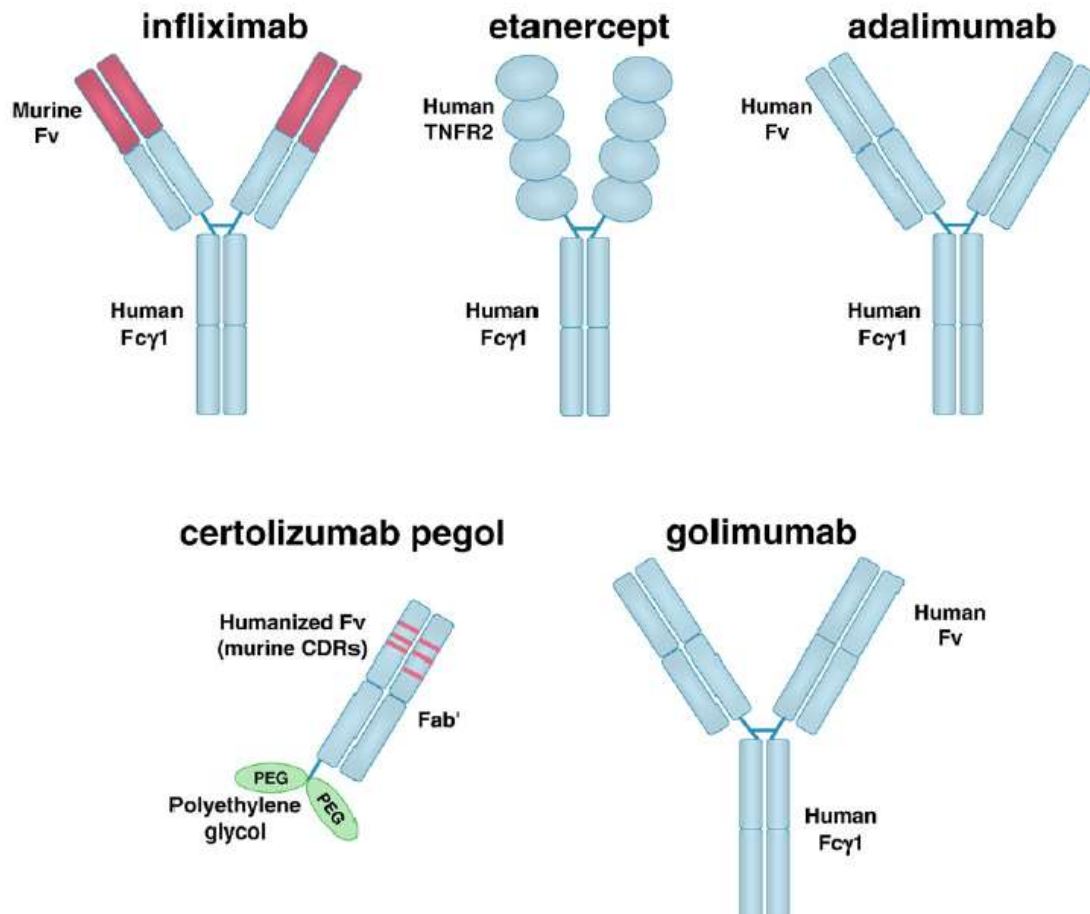
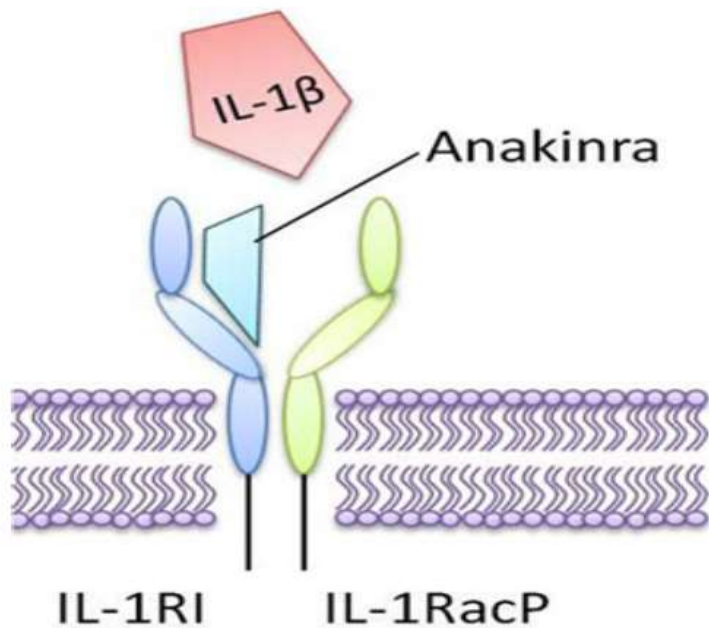
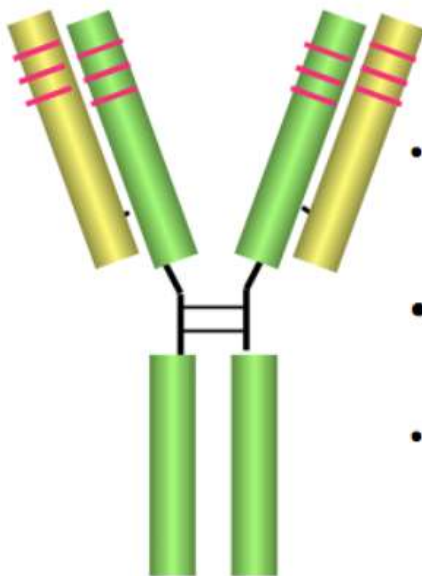


Schéma simplifié des structures moléculaires des 5 anti-TNF disponibles.
[D.Tracey et al. Pharmacology and Therapeutics 117 (2008) : 244-279]

Anakinra

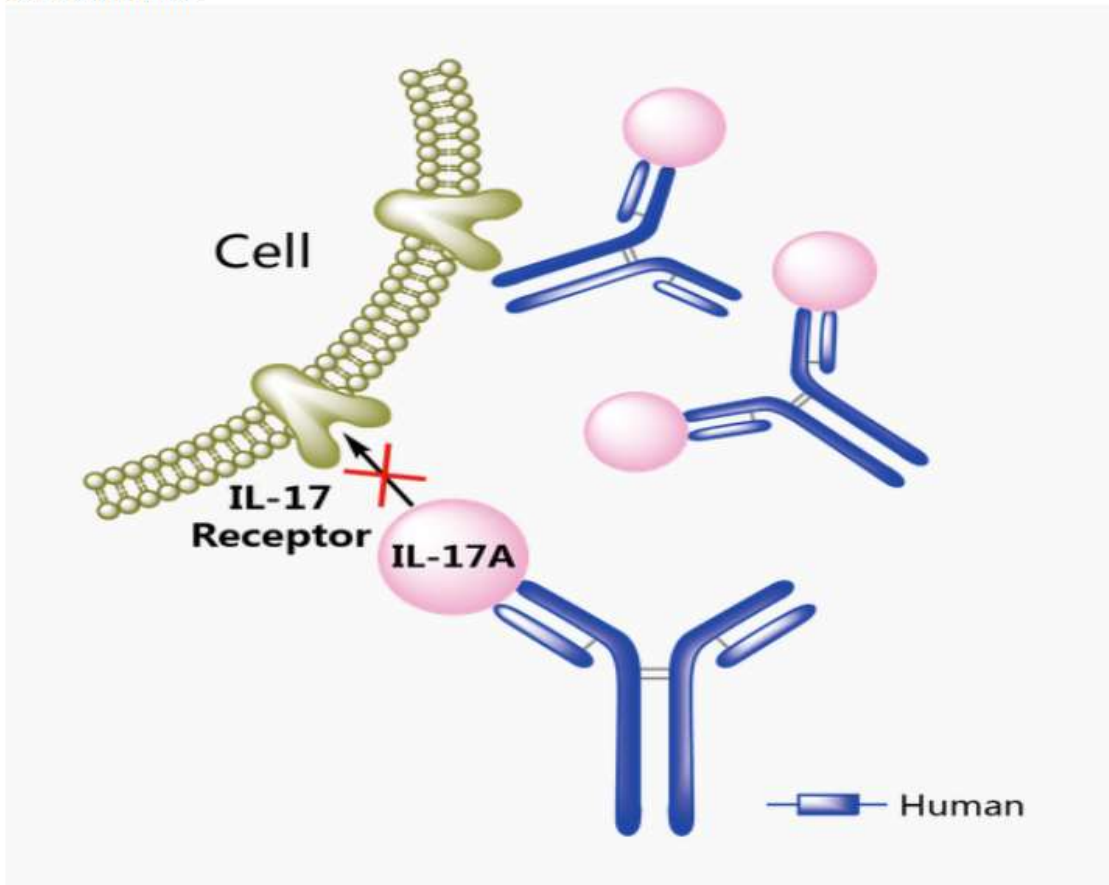


Tocilizumab

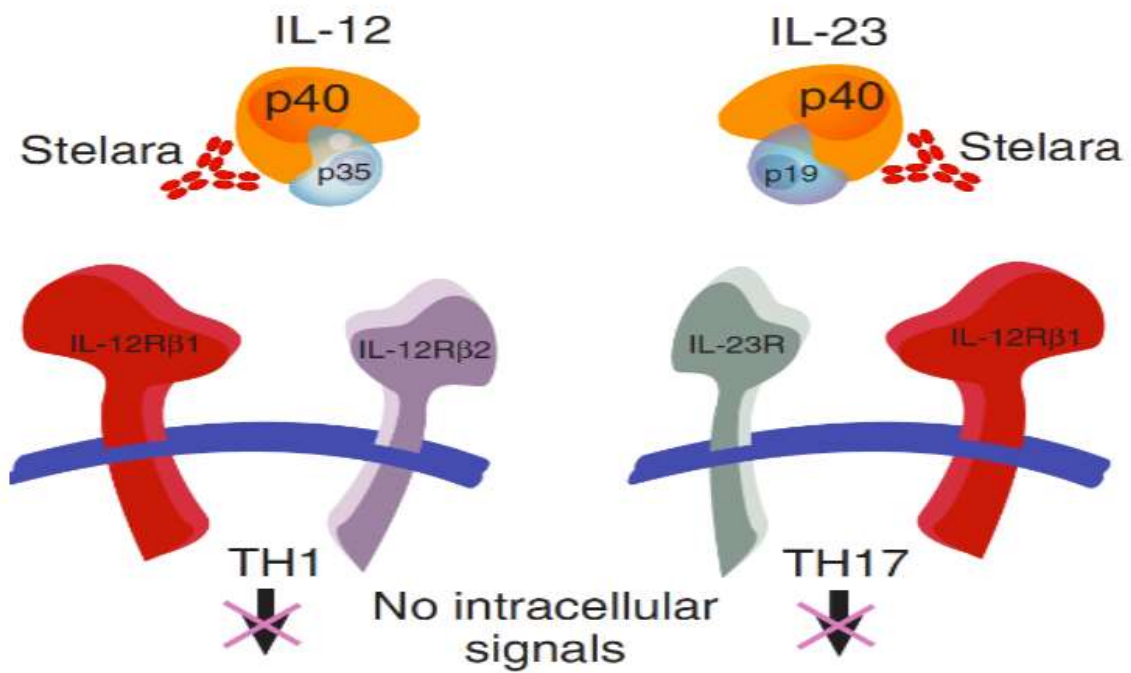


- Anticorps monoclonal humanisé IgG1 (CDRs murins) (PM ~150 kd)
- Se lie au R IL-6 soluble et membranaire
- Catabolisé dans le système réticuloendothélial comme les IgG endogènes

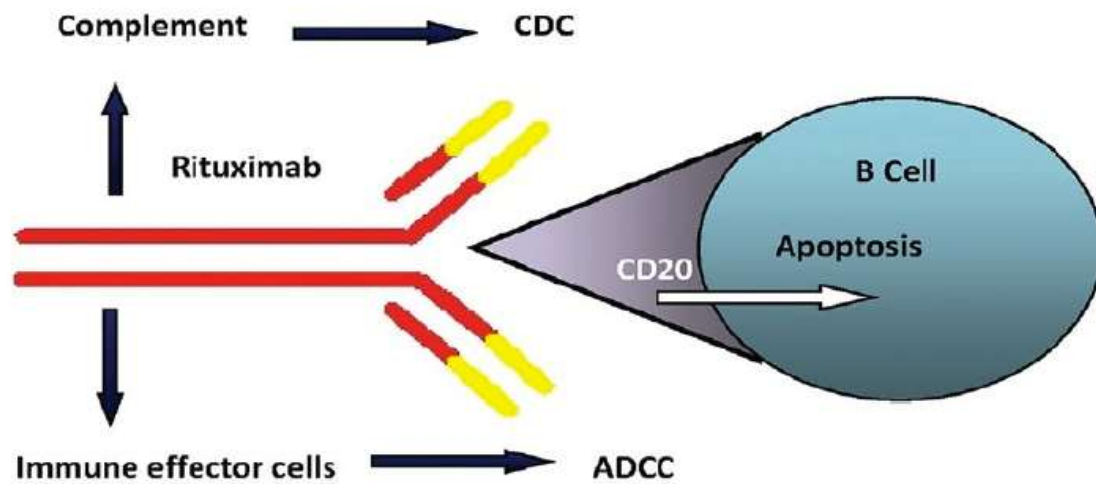
Sécukinumab :



Ustékinumab :



Rituximab :



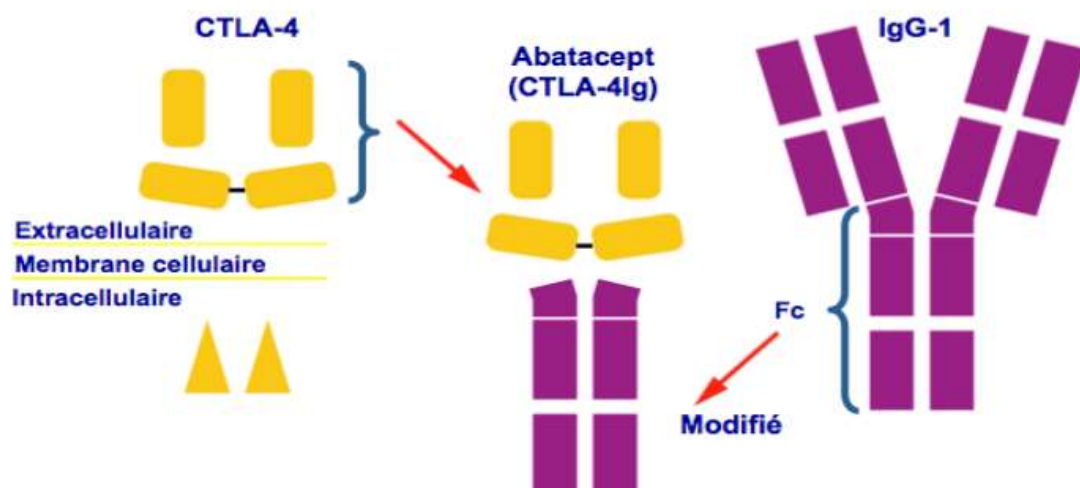
 = Variable regions : mouse

 = Constant regions : human

CDC= Complement-Dependent Cytotoxicity/ ADCC= Antibody-Dependent cell-mediated Cytotoxicity

Abatacept :

L' abatacept (Orencia) est une protéine recombinante humaine comprenant la portion extra-membranaire de CTLA-4 et le domaine Fc modifié d' une IgG-1



Annexe 5

Les différentes indications des biothérapies dans les RIC :

Nom DCI	Nom commercial	Indications
Infliximab	REMICADE® Biosimilaires : Remsina®, Inflectra®, Flixabi®	PR : En association avec le MTX, Rémicade® est indiqué pour réduire les signes et symptômes, mais aussi améliorer les capacités fonctionnelles chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, est inappropriée ; et chez les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARD. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesurée par la radiographie, a été démontrée. SA : traitement de la SA chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel RPso : traitement du RPso actif et évolutif chez les adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate. Rémicade doit être administré en association avec le MTX ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance ou une contre-indication au MTX.
Etanercept	ENBREL® Biosimilaire : BENEPALI®	PR : Enbrel®, en association avec le MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, dont le MTX. Enbrel® peut-être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée. Enbrel® est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active, et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX. Il a été montré qu'Enbrel® seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques, tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. SA : traitement de la SA sévère à active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. RPso : traitement du RPso actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbrel® améliore les capacités fonctionnelles, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie dans les formes polyarticulaires symétriques de la maladie.
Adalimu-mab	HUMIRA®	PR : En association avec le MTX, Humira® est indiqué comme le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, est inadéquate. Humira® est indiqué comme traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX. Humira® peut-être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque sa poursuite 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 avec le MTX. SA : traitement de la SA sévère à active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. RPso : traitement du RPso actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.
Certoli-zumab pegol	CIMZIA®	PR : Cimzia® en association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modéré à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond DMARD, dont le MTX, est inadéquate. Cimzia® peut-être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque sa poursuite est inadaptée. Il a été montré que Cimzia® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX. SA : traitement de la SA axiale active sévère en échec des AINS et/ou absence de signes radiographiques de SA mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP. RPso : Cimzia®, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du

		rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Cimzia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
Golimumab	SIMPONI®	PR : Simponi® en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inadéquate; et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que Simponi®, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique. SA : traitement de la SA axiale active sévère en échec des AINS. RPso : Simponi®, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RPso actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi® ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.
Abatacept	ORENCIA®	PR : Orenzia®, en association avec MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond, incluant au moins un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.
Tocilizumab	ROACTEMRA®	PR : RoActemra®, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF. Le tocilizumab peut-être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée.
Rituximab	MABTHERA® Biosimilaire : TRUXIMA®	PR : Mabthera® en association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.
Sécuki-numab	COSENTYX®	SA : Cosentyx® est indiqué dans le traitement de la SA active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. RPso : Cosentyx®, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RPso actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux DMARDs antérieurs a été inadéquate.
Ustéki-numab	STELARA®	RPso : Stelara®, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RPso actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.
Anakinra	KINERET®	PR : Kineret® est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.

Biothérapies en rhumatologie et médecins généralistes

Actuellement en post-internat, je réalise un travail de thèse concernant le médecin généraliste face aux problèmes posés par les biothérapies (utilisées en rhumatologie) en pratique courante.

Je vous serai très reconnaissante de prendre quelques minutes de votre temps afin que mon projet professionnel puisse aboutir.

Confraternellement,

Laura Flandrin.

Ce questionnaire est anonyme.

***Obligatoire**

1) Vous êtes: *

- ☐ Une femme
- ☐ Un homme

2) Quelle est votre année d'installation et/ou de début de pratique en tant que médecin généraliste? *

Vous et les biothérapies

3) Pouvez-vous citer les différentes biothérapies disponibles en rhumatologie: *

4) Connaissez-vous les différents modes d'action par grande classe de biothérapies? *

- ☐ oui
- ☐ non

5) Les biothérapies ont-elles toutes les mêmes contre-indications? *

- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sais pas

6) Êtes-vous confrontés à des patients sous biothérapie(s) en pratique courante?*

- ☐ oui
- ☐ non

7) si oui, avez-vous reçu de la part du spécialiste prescripteur un courrier d'information concernant la (les) biothérapie(s) mise(s) en route chez votre (vos) patient(s)?

- ☐ oui, toujours
- ☐ oui, parfois
- ☐ non, jamais

8) Possédez-vous les coordonnées téléphoniques d'un correspondant en rhumatologie?
*

- ☐ oui
- ☐ non

9) Vos patients s'adressent-ils à vous quand ils ont des questions sur leur maladie ou sur leur traitement par biothérapie? *

- ☐ oui
- ☐ non

10) Vous sentez-vous capable de faire de l'information à vos patients traités par biothérapie(s)? *

- ☐ oui
- ☐ non

11) Avez- vous bénéficié d'une formation médicale spécifique sur les biothérapies en rhumatologie? *

- ☐ oui
- ☐ non

12) Si Oui, a-t-elle eue une influence positive sur vos habitudes de prescriptions et de conseils dans la prise en charge de vos patients sous biothérapies ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

13) L'arrivée de nouvelles biothérapies génère-t-elle chez vous un stress, une angoisse? *

- ☐ oui, toujours
- ☐ oui, parfois
- ☐ non, jamais

14) Ressentez-vous des difficultés dans l'approche d'un patient sous biothérapie(s) en pratique courante? *

- ☐ Oui, toujours
- ☐ oui, parfois
- ☐ non, jamais

15) Avez-vous été confronté à des complications ou incidents chez des patients sous biothérapie(s) en pratique courante? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

16) Estimez-vous avoir un rôle dans la prise en charge de patients sous biothérapie(s) concernant l'efficacité de celle(s)-ci? *

- ☐ oui
- ☐ non

16bis) Estimez-vous avoir un rôle dans la prise en charge de patients sous biothérapie(s) concernant les complications de celle(s)-ci? *

- ☐ oui
- ☐ non

17) Vous estimez-vous suffisamment informés pour faire le suivi de patients sous biothérapie(s)? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ oui
- ☐ non

Cas pratiques:

18) Le risque principal des biothérapies est la survenue d'infections? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ ne sais pas

19) La découverte d'une infection active nécessite l'arrêt de la biothérapie: *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ ne sais pas

20) La découverte d'une tuberculose active nécessite l'arrêt de la biothérapie: *

- ☐ oui
- ☐ non, il est possible de débiter un traitement antituberculeux concomitant
- ☐ ne sais pas

21) La vaccination chez un patient sous biothérapie est contre-indiquée: *

- pour tous les vaccins
- uniquement pour les vaccins vivants
- ne sais pas

22) Un patient sous biothérapie doit recevoir des soins dentaires, que faites-vous? *

- vous arrêtez la biothérapie
- vous poursuivez la biothérapie avec mise en place d'une antibioprophylaxie
- vous ne prenez aucune précaution particulière
- cela dépend du geste chirurgical
- vous appelez le spécialiste

23) En cas de chirurgie programmée, quel est en moyenne le délai d'arrêt des biothérapies? *

24) En cas de prise en charge chirurgicale urgente de votre patient sous biothérapie, quelle est la recommandation que vous allez donner au chirurgien? *

- Arrêt simple de la biothérapie
- Mise en route d'une antibioprophylaxie
- Poursuite de la biothérapie
- Appel spécialiste

25) Après réalisation d'une chirurgie, la reprise de la biothérapie est possible immédiatement: *

- Oui
- Non
- ne sais pas

26) En cas de désir de grossesse, le délai d'arrêt de la biothérapie est le même pour toutes les biothérapies? *

- Oui
- Non
- ne sais pas

27) Une patiente sous biothérapie démarre une grossesse, que faites-vous? *

- Arrêt de la biothérapie
- Déclaration à la pharmacovigilance
- Appels spécialistes (rhumatologues-gynéco-obstétriciens)
- Vous rassurez la patiente en lui affirmant que les grossesses sont possibles sous biothérapie
- Vous alertez la patiente d'effets tératogènes certains
- Vous ne vous prononcez pas car vous ne connaissez pas l'issue des grossesses sous biothérapie

28) L'allaitement est-il possible sous biothérapie? *

- Oui
- Non
- oui mais après avis du spécialiste
- ne sais pas

29) Quelles sont les situations qui doivent vous amener à envoyer le patient sous biothérapie aux urgences?

- présence d'une fièvre
- présence d'une douleur abdominale
- présence d'une éruption cutanée au site d'injection
- Autres :

30) Savez-vous qu'il existe des fiches pratiques en ligne destinées aux médecins généralistes pour toutes ces biothérapies? *

- ☐ oui
- ☐ non

30bis) Seriez-vous intéressés de recevoir le lien du site internet? *

- ☐ oui
- ☐ non

Annexe 7 :

Plaquette synthétique d'information sur les biothérapies des RIC

ANTI TNF ALPHA					
Molécules	Infliximab Anti-TNF alpha	Étanercept Anti-TNF alpha	Adalimumab Anti-TNF alpha	Golimumab Anti-TNF alpha	Certolizumab-pegol Anti-TNF alpha
Nom commercial	Rémicade® [R]	Enbrel® [E]	Humira® [H]	Simponi® [S]	Cimzia® [C]
Bio-similaire	Remsima® Inflectra® Flixabi®	Benepali®			
Indications	PR- SA- RPso				
<u>Surveillance biologique :</u>					
NFP	X	X	X	X	X
Bilan hépatique	X	X	X	X	X
Bilan rénal					
Bilan lipidique					
CRP (voire VS)	X	X	X	X	X
<u>Effets secondaires</u> <u>(fréquents) :</u>					
Infections	X	X	X	X	X
Hépatites	X	X	X	X	X
Neutropénie					
Insuffisance rénale					
Réaction systémique	Rare (1à 2%), Survient dans les 3 à 12]				
Réaction au point d'injection	Possibles au début mais disparaissent				
Chirurgie ¹	<u>Programmée</u> : Délai d'arrêt du ttt avant chirurgie selon molécule (5 demi-vies) : R, H, C, S= 4 semaines et E=2 semaines. <u>En urgence</u> : arrêt ttt, ATB prophylactique large spectre, surveillance post-opératoire rigoureuse. Reprise ttt après cicatrisation complète en l'absence d'infection.				

ANTI TNF ALPHA	
Soins dentaires	<u>Usuels</u> (caries, détartrage): poursuite ttt, proposer ATBprophylaxie. <u>A risque infectieux</u> (extraction, granulome apical, abcès): arrêt ttt et ATBprophylaxie. <u>Implants</u> : poursuite traitement.
Grossesse	Contre-indiquée, contraception efficace. <u>Si désir grossesse</u> : Avis du spécialiste : Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti-TNFα. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée. Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur des anti-TNFα étant alors possible au début de cette grossesse, <u>Grossesse sous anti-TNF</u> : arrêt, déclaration pharmacovigilance + CRAT, surveillance échographique rapprochée. Rassurer le couple (données de la littérature rassurantes) et poursuite grossesse en l'absence d'anomalies obstétricales.
Allaitement	Non recommandé mais possible après accord du spécialiste.
Brûlures	Arrêt de l'anti-TNF jusqu'à cicatrisation.
Vaccinations	<u>Contre-indication</u> : tous les vaccins vivants atténués (arrêt 3 Mois avant et reprise 3 Mois après). <u>Vaccins possible</u> : Grippe saisonnière, DTP Hi Coq, Hépatite A et B, Pneumocoque, Méningocoque C conjugué, Papilloma virus. <u>Vaccins recommandés</u> : vaccination anti-grippale annuelle et pneumocoque selon recommandations.
Voyages	Vérifier les recommandations de vaccination du pays destinataire. Consultation spécialisée en médecine du voyageur si besoin. Certificat médical et/ou ordonnance à rédiger en anglais pour le transport des médicaments. Conservation du ttt sur soi dans sac isotherme avec pack réfrigérant et au réfrigérateur pendant le séjour. Si séjour < 15 j, préférer une injection avant le départ et la suivante au retour (pour tous, sauf R). <u>Cas de la fièvre jaune</u> : arrêt anti-TNF 3 mois avant (voire 5 demi-vies) et reprise 3 semaines après vaccination.

Recommandations fiches pratiques du CRI (www.cri-net.com), Site du CRAT, et RCP pour chaque molécule, NB : Document créé le 30 Novembre 2017, il est de la responsabilité de chaque praticien de la mettre à jour régulièrement à partir des sites référencés ci-dessus.
Thèse Laura Flandrin, 30 NOV 2017.

AUTRES MOLECULES						
Molécules	Abatacept Inhibition Ly-T	Rituximab Anti CD-20	Tocilizumab Anti IL-6	Ustékinumab Anti IL 12/23	Sécukinumab Anti IL-17	Anakinra Anti IL-1
Nom commercial	Orencia®	Mabthera®	RoActemra®	Stelara®	Cosentyx®	Kineret®
Bio-similaire		Truxima®				
Indications	PR	PR	PR	RPso	SA- RPso	PR
<u>Surveillance bio :</u>						
NFP	X	X	X	X	X	X
Bilan hépatique	X		X	X	X	
Bilan rénal						X
Bilan lipidique			X			
VS, CRP	X	X	X	X	X	X
Autres		DPIG, Typage Lymphocytaire				
<u>Effets secondaires :</u>						
Infections	X		X (LEMP)	X	X	X
Perforation digestive			X			
Hépatites			X			
Neutropénie		X				
Insuffisance rénale						
Réaction d'HSE	Rares	Rares	Exceptionnelles	Rares	Rares	Rares
Chirurgie programmée	Délai arrêt =1 à 2 mois	Délai arrêt = 6mois	Délai arrêt =1mois idem IV et SC	délai arrêt = 4mois	délai arrêt =pas de reco	délai arrêt = 7j
Chirurgie en urgence	Arrêt, Antibioprophylaxie large spectre, Surveillance post-opératoire rigoureuse. <u>Reprise de la biothérapie</u> : après cicatrisation complète en l'absence d'infection.					

Molécules	Abatacept Inhibition Ly-T	Rituximab Anti CD-20	Tocilizumab Anti IL-6	Ustékinumab Anti IL 12/23	Sécukinumab Anti IL-17	Anakinra Anti IL-1
Soins dentaires	<u>Usuels</u> : poursuite+/- ATBprophylaxie <u>A Risque infectieux</u> : Décaler le ttt et ATBprophylaxie <u>Implants</u> : poursuite ttt	<u>Usuels</u> : proposer ATBprophylaxie. <u>A Risque infectieux</u> : pas de 2 ^{ème} perfusion entre 2. Sinon ATBprophylaxie <u>Implants</u> : poursuite	<u>Usuels</u> : poursuite ttt <u>A Risque infectieux</u> : Délai arrêt 1 mois + ATBprophylaxie	<u>Usuels</u> :poursuit e+/- proposer ATBprophylaxie <u>A Risque infectieux</u> : soins à faire sans délai <u>Implants</u> : pas de reco	<u>Usuels</u> :poursuite +/- proposer ATBprophylaxie <u>A Risque infectieux</u> : soins à faire sans délai <u>Implants</u> : pas de reco	<u>Usuels</u> : poursuite+/- ATB- prophylaxie <u>A Risque infectieux/implants</u> : ATB- prophylaxie
Grossesse	Contre-indiquée, contraception efficace requise					
	<u>Désir grossesse</u> : délai arrêt 14 semaines H/F	<u>Désir grossesse</u> : délai arrêt 6 mois H/F	<u>Désir grossesse</u> : délai arrêt 3mois H/F	<u>Désir grossesse</u> : délai arrêt 4 mois, pas d'arrêt chez l'H	<u>Désir grossesse</u> : F=délai arrêt 5 mois, H=pas de reco	<u>Désir grossesse</u> : F=délai arrêt 7], H=3mois
	<u>Grossesse sous biothérapie</u> : Arrêt, Surveillance échographique rapprochée, déclaration pharmacovigilance + CRAT. Rassurer le couple et poursuite Grossesse si pas d'anomalies obstétricales.					
Allaitement	Non recommandé					
Brûlures	Arrêt jusqu'à cicatrisation					
Vaccinations	<u>Contre-indication</u> : tous les vaccins vivants atténués. <u>Vaccins possible</u> : Grippe saisonnière, DTP Hi Coq, Hépatite A et B, Pneumocoque, Méningocoque C conjugué, Papilloma virus. <u>Vaccins recommandés</u> : vaccination anti-grippale annuelle et pneumocoque selon recommandations HCSP.					
Voyages	Vérifier les recommandations de vaccination du pays destinataire. Consultation spécialisée en médecine du voyageur si besoin. Certificat médical et/ou ordonnance à rédiger en anglais pour le transport des médicaments. Conservation du ttt sur soi dans sac isotherme avec pack réfrigérant et au réfrigérateur pendant le séjour (sauf pour ttt en IV). <u>Cas fièvre jaune</u> : fenêtre thérapeutique possible (voir recommandations HCSP).					

Recommandations fiches pratiques du CRI (www.cri-net.com), Site du CRAT, et RCP pour chaque molécule NB : Document créé le 30 Novembre 2017, il est de la responsabilité de chaque praticien de la mettre à jour régulièrement à partir des sites référencés ci-dessus.
Thèse Laura Flandrin, 30 NOV 2017.

VIII. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma simplifié de la structure d'un anticorps (page 13)

Figure 2 : Production d'anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes (page 15)

Figure 3 : Schéma représentant le passage d'un anticorps monoclonal de souris à un anticorps chimérique et à un anticorps humanisé (page 17)

Figure 4 et 4bis : Recommandations EULAR 2013. Smolen JS. et al. Ann Rheum Dis 2013 ; Recommandations SFR. C. Gaujoux-Viala 2014 (pages 33-34)

Figure 5 : Indication d'un traitement anti-TNF. Recommandations SFR. D.Wendling 2013 (page 35)

Tableau 1 : Recommandations de la durée d'arrêt des biothérapies avant conception (page 48)

Tableau 2 : Résumé de la compatibilité des agents biologiques au cours de la grossesse et de l'allaitement. Recommandations SBR 2016 (page 49)

Tableau 3 : Récapitulatif des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés (page 50)

Tableau 4 : Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées (page 51)

Tableau 5 : Bilan pré-thérapeutique à demander avant initiation d'une biothérapie pour un RIC (page 56)

Figure 6 : « Flow-chart » de l'étude (page 62)

Figure 7 : les différentes biothérapies citées par les MG (n=37) (page 63)

Figure 8 : Proportion des MG connaissant les différents modes d'action par grande classe de biothérapies (n=37) (page 64)

Figure 9 : Les biothérapies ont-elles toutes les mêmes contre-indications ? (n=37) (page 64)

Figure 10 : Proportion de MG confrontés à des patients sous biothérapie(s) (n=37) (page 65)

Figure 11 : Proportion de MG recevant un courrier informatif sur la biothérapie de leur patient (n=26) (page 65)

Figure 12 : Proportion de MG ayant eu une formation spécifique sur les biothérapies (n=37) (page 66)

Figure 13 : Proportion de MG ressentant un stress ou une angoisse avec les nouvelles biothérapies (n=37) (page 67)

Figure 14 : Répartition des MG ressentant des difficultés dans l'approche d'un patient sous biothérapie (N=37) (page 67)

Figure 15 : Répartition de l'implication des MG face à l'efficacité et aux complications des biothérapies (n=37) (page 68)



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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